



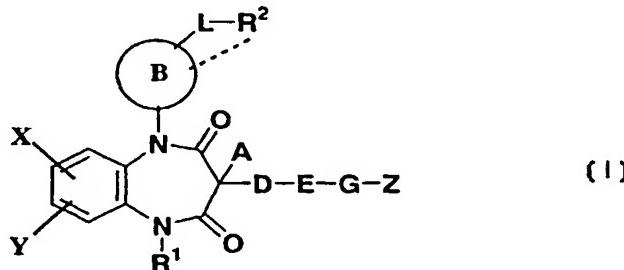
PCT

世界知的所有権機関
国際事務局
特許協力条約に基づいて公開された国際出願

| | | |
|--|----|---|
| (51) 国際特許分類7 C07D 243/12, A61K 31/551, C07D 401/04, 403/04, A61P 3/04, 3/10 | A1 | (11) 国際公開番号 WO00/23428 (43) 国際公開日 2000年4月27日(27.04.00) |
| (21) 国際出願番号 PCT/JP99/05754 | | (74) 代理人 弁理士 朝日奈忠夫, 外(ASAHINA, Tadao et al.) 〒532-0024 大阪府大阪市淀川区十三本町2丁目17番85号 武田薬品工業株式会社 大阪工場内 Osaka, (JP) |
| (22) 国際出願日 1999年10月19日(19.10.99) | | |
| (30) 優先権データ 特願平10/298941 1998年10月20日(20.10.98) | JP | (81) 指定国 AE, AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CR, CU, CZ, DM, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, US, UZ, VN, YU, ZA, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ヨーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) |
| (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.)[JP/JP] 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号 Osaka, (JP) | | |
| (72) 発明者 ; および (75) 発明者／出願人 (米国についてのみ) 大井 哲(OI, Satoru)[JP/JP] 〒631-0033 奈良県奈良市あやめ池南1丁目7番10-509号 Nara, (JP) | | 添付公開書類 国際調査報告書 |
| 鈴木伸宏(SUZUKI, Nobuhiro)[JP/JP] 〒305-0861 茨城県つくば市大字谷田部1077番地の50 Ibaraki, (JP) | | |
| 松本孝浩(MATSUMOTO, Takahiro)[JP/JP] 〒666-0245 兵庫県川辺郡猪名川町つつじが丘1丁目 2番4号 Hyogo, (JP) | | |

(54)Title: 1,5-BENZODIAZEPINE COMPOUNDS, PROCESS FOR PRODUCING THE SAME, AND MEDICINE

(54)発明の名称 1,5-ベンゾジアゼピン化合物、その製法及び医薬

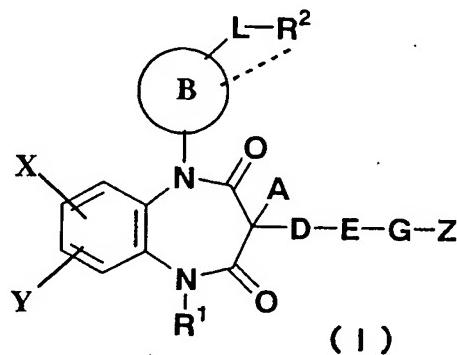


(57) Abstract

Compounds represented by formula (I) or salts thereof: (I) wherein ring B represents an optionally substituted cyclic hydrocarbon group; Z represents hydrogen or an optionally substituted cyclic group; R¹ represents hydrogen, an optionally substituted hydrocarbon group, an optionally substituted heterocyclic group, or acyl; R² represents optionally substituted amino; D represents a bond or a divalent group; E represents a bond, -CO-, -CON(R^a), -COO-, -N(R^a)CON(R^b)-, -N(R^a)COO-, -N(R^a)SO₂- , -N(R^a)-, -O-, -S-, -SO-, or SO₂- (R^a and R^b each independently represents hydrogen or an optionally substituted hydrocarbon group); G represents a bond or a divalent group; L represents a bond or a divalent group; A represents hydrogen or a substituent; X and Y each represents hydrogen or an independent substituent; and indicates that R² may be bonded to an atom on the ring B to form a ring.

(57)要約

式 (I)



[式中、B環は置換基を有していてもよい環状炭化水素基を；Zは水素原子または置換基を有していてもよい環状基を；R¹は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基またはアシリル基を；R²は置換されていてもよいアミノ基を；Dは結合手または2価の基を；Eは結合手、-CO-, -CON(R^a)-, -COO-, -N(R^a)CON(R^b)-, -N(R^a)COO-, -N(R^a)SO₂-,-N(R^a)-, -O-, -S-, -SO-または-SO₂-(R^a，R^bは独立して水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)を；Gは結合手または2価の基を；Lは結合手または2価の基を；Aは水素原子または置換基を；XおよびYは水素原子または独立した置換基をそれぞれ示し、……はR²とB環上の原子とで環を形成していてもよいことを示す。]で表される化合物またはその塩、およびその製造法。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

| | | | |
|------------------|-------------|--------------------|----------------|
| A E アラブ首長国連邦 | D M ドミニカ | K Z カザフスタン | R U ロシア |
| A L アルバニア | E E エストニア | L C セントルシア | S D スーダン |
| A M アルメニア | E S スペイン | L I リヒテンシュタイン | S E スウェーデン |
| A T オーストリア | F I フィンランド | L K スリ・ランカ | S G シンガポール |
| A U オーストラリア | F R フランス | L R リベリア | S I スロヴェニア |
| A Z アゼルバイジャン | G A ガボン | L S レント | S K スロヴァキア |
| B A ボスニア・ヘルツェゴビナ | G B 英国 | L T リトアニア | S L シエラ・レオネ |
| B B バルバドス | G D グレナダ | L U ルクセンブルグ | S N ゼネガル |
| B E ベルギー | G E グルジア | L V ラトヴィア | S Z スウェーデン |
| B F ブルガリア・ファソ | G H ガーナ | M A モロッコ | T D チャード |
| B G ブルガリア | G M ガンビア | M C モナコ | T G トーゴー |
| B J ベナン | G N ギニア | M D モルドヴァ | T J タジキスタン |
| B R ブラジル | G W ギニア・ビサオ | M G マダガスカル | T Z タンザニア |
| B Y ベラルーシ | G R ギリシャ | M K マケドニア旧ユーゴスラヴィア | T M トルクメニスタン |
| C A カナダ | H R クロアチア | 共和国 | T R トルコ |
| C C 中央アフリカ | H U ハンガリー | M L マリ | T T トリニダッド・トバゴ |
| C G コンゴー | I D インドネシア | M N モンゴル | U A ウクライナ |
| C H スイス | I E アイルランド | M R モーリタニア | U G ウガンダ |
| C I コートジボアール | I L イスラエル | M W マラウイ | U S 米国 |
| C M カメルーン | I N インド | M X メキシコ | U Z ウズベキスタン |
| C N 中国 | I S アイスランド | N E ニジエール | V N ヴィエトナム |
| C R コスタ・リカ | I T イタリア | N L オランダ | Y U ユーゴースラビア |
| C U キューバ | J P 日本 | N O ノルウェー | Z A 南アフリカ共和国 |
| C Y キプロス | K E ケニア | N Z ニュージーランド | Z W ジンバブエ |
| C Z チェコ | K G ピスタン | P L ポーランド | |
| D E ドイツ | K P | P T ポルトガル | |
| D K デンマーク | K | R O ルーマニア | |

明細書

1,5-ベンゾジアゼピン化合物、その製法及び医薬

5 技術分野

本発明は、ソマトスタチン受容体機能調節作用を有する新規な、縮合環化合物その製造法およびそれを含有することを特徴とする医薬に関する。

背景技術

10 ソマトスタチンは、ヒツジ視床下部組織から成長ホルモン分泌抑制作用を有する
14個のアミノ酸からなるペプチド (SST-14) として単離された。現在は2
8個のアミノ酸からなるソマトスタチン (SST-28) も単離同定されている。
このソマトスタチンは、単に視床下部だけでなく、例えば大脑、大脑辺縁系、脊髓
、迷走神経、自律神経節、消化管粘膜、膵臓ランゲルハンス氏島等に広汎に分布す
る脳・腸管ペプチドであり、例えば成長ホルモン、甲状腺刺激ホルモン、ガストリ
ン、インシュリン、グルカゴン等の下垂体・消化管ホルモンの分泌を抑制する。ま
た、胃酸分泌、膵臓の外分泌、消化管の運動・血流も抑制する。

ソマトスタチンの受容体としては、現在までに1型ないし5型 (SSTR1、S
STR2、SSTR3、SSTR4、SSTR5) が知られており、これらは中枢
および末梢の各部位において、それぞれ異なった発現を示すことが認められている
(1. ライフサイエンス (Life Sciences)、第57巻、13号、1249頁 (1
995年)

2. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, Vol. 80, No. 6
pp. 1789-1793
3. The New England Journal of Medicine, Jan. 25, 1996
4. Eur J Clin Pharmacol, 1996, 51, 139-144
5. Exp. Opin. Ther. Patents (1998) 8(7):855-870]。

現在、臨床的には、特定のホルモン分泌を抑制するペプチド性のソマトスタチン

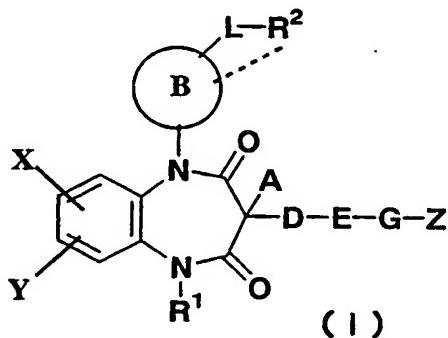
類似体が開発されている。

発明の開示

現在、ソマトスタチン受容体機能調節薬として開発されている化合物は、ペプチド性化合物であって、作用時間、投与方法、特異性、副作用等の点で問題が多い。これらの問題点を解決する意味において、非ペプチド性の化合物で、かつ優れたソマトスタチン受容体機能調節作用を有する化合物を創製、開発することの意義は非常に大きい。

本発明者らは、前記事情に鑑み、種々検討した結果、下記の式(I)において、環状炭化水素Bに直接または2価の基を介してアミノ基が結合していることに化学構造上の特徴を有する式(I) :

15



[式中、B環は置換基を有していてもよい環状炭化水素基を、Zは水素原子または置換基を有していてもよい環状基を、R¹は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基またはアシル基を、R²は置換されていてもよいアミノ基を、Dは結合手または2価の基を、Eは結合手、-CO-, -CON(R^a)-, -COO-, -N(R^a)CON(R^b)-, -N(R^a)COO-, -N(R^a)SO₂-,-N(R^a)-, -O-, -S-, -SO-または-SO₂-(R^a, R^bは独立して水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)を、Gは結合手または2価の基を、Lは結合手または2価の基を、Aは水素原子または置換基を、XおよびYは水素原子または独立した置換基をそれぞれ示し、……はR²とB環上の原子とで環を形成していてもよいことを示す。]で表される化合物またはその塩を初めて合成し、この化合物がその特異な化学構造に基づいて、優れたソマトスタチン受容体機能調節作用を有し、かつ低毒性である

などの、医薬品として優れた性質を有していることを見出し、これらに基づいて本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は

(1) 前記化合物 (I) またはその塩、

5 (2) Eが-CO-, -CON(R^a)-, -COO-, -N(R^a)CON(R^b)-, -N(R^a)COO-, -N(R^a)SO₂-, -N(R^a)
)-, -O-, -S-, -SO-または-SO₂- (R^a, R^bは独立して水素原子または置換基を有してもよい炭化水素基を示す)である前記 (1) 記載の化合物。

(3) Lが [1] 結合手または

[2] i) C₁₋₆アルキル基、

10 ii) ハロゲノ-C₁₋₆アルキル基、

iii) フェニル基、

iv) ベンジル基、

v) 置換基を有していてもよいアミノ基、

vi) 置換基を有していてもよいヒドロキシ基、および

15 vii) ①C₁₋₆アルキル基、

②置換基を有していてもよいフェニル基または

③置換基を有していてもよい複素環基で

それぞれ置換されていてもよいカルバモイル基またはチオカルバモイル基から選ばれた置換基1～5個を有していてもよく、-O-または-S-を介していくてもよ

い2価の炭化水素基である前記 (1) 記載の化合物。

20 (4) Zは置換基を有していてもよい環状基である前記 (1) 記載の化合物。

(5) Dが炭素原子を介して環に結合する2価の基である前記 (1) 記載の化合物

。 (6) B環が置換基を有していてもよいベンゼン環かつしがC₁₋₆アルケン基で

25 ある前記 (1) 記載の化合物。

(7) Gが置換基を有していてもよい2価の炭化水素基を示し、かつB環がR²と環を形成しない前記 (1) 記載の化合物。

(8) Aが水素原子、B環がベンゼン環、Zがハロゲンで置換されたフェニル基お

およびR¹が(1)ヒドロキシ、(2)フェニル、(3)C₁₋₆アルキルーカルボニルまたはC₆₋₁₄アリールーカルボニル、および(4)C₁₋₆アルキルースルホニルまたはC₆₋₁₄アリールースルホニルで置換されていてもよいアミノ基から選ばれた置換基でそれぞれ置換されていてもよいC₁₋₆アルキルまたはC₇₋₁₄アラルキル基である前記

5 (1) 記載の化合物。

(9) X、Yが独立して水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁₋₆アルコキシ、ハロゲノーC₁₋₆アルコキシ、C₇₋₁₄アラルキルオキシ、ベンゾイルーC₁₋₆アルコキシ、ヒドロキシ-C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシーカルボニルーC₁₋₆アルコキシ、C₃₋₁₄シクロアルキルーC₁₋₆アルコキシ、イミダゾールー1-イルーC₁₋₆アルコキシ、C₇₋₁₄アラルキルオキシーカルボニルーC₁₋₆アルコキシまたはヒドロキシフェニルーC₁₋₆アルコキシ；

B環がC₁₋₆アルコキシで置換されていてもよいベンゼン環、またはR²と結合して形成されたテトラヒドロイソキノリン環またはイソインドリン環；

Zがハロゲン、ホルミル、ハロゲノーC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルキルーカルボニル、オキソおよびピロリジニルから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよいC₆₋₁₄アリール基、C₃₋₁₀シクロアルキル基、ピペリジル基、チエニル基、フリル基、ピリジル基、チアゾリル基、インダニル基またはインドリル基；

Aが水素原子；

20 DがC₁₋₆アルキレン基；

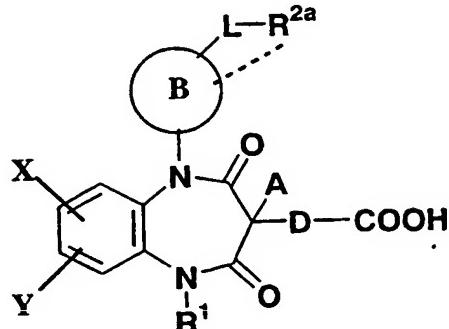
Gが結合手、またはフェニレンを含有していてもよく、かつフェニルで置換されていてもよいC₁₋₆アルキレン基；

R¹が水素原子、(1)ハロゲン、(2)ニトロ、(3)C₁₋₆アルキルーカルボニルで置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、ベンゾイルオキシカルボニルおよびC₁₋₆アルキルスルホニルから選ばれる1または2個の置換基を有していてもよいアミノ、(4)(i)ヒドロキシ、C₁₋₆アルキルーカルボニル、カルボキシまたはC₁₋₆アルコキシーカルボニルで置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、(ii)ヒドロキシで置換されていてもよいフェニル、(iii)ベンゾイルまたは(iv)モノーまたはジーC₁₋₆アル

- キルアミノーカルボニルで置換されていてもよいヒドロキシ、(5) C_{3-6} シクロアルキルアミノーカルボニルで置換されていてもよいヒドロキシ、(6) ヒドロキシまたはハロゲノー C_{1-6} アルキルで置換されていてもよいフェニルおよび(7) チエニル、フリル、チアゾリル、インドリルまたはベンジルオキシニルから選ばれた置換基でそれぞれ置換されていてもよい C_{1-6} カルボニルピペリジルから選ばれた置換基でそれぞれ置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{6-14} アリール基または C_{7-14} アラルキル基；
- 5 R² が(1) 無置換のアミノ基、(2) ピペリジル基または(3) (i) ベンジル、(ii) アミノまたはフェニルで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、(iii) モノーまたはジー C_{1-6} アルキルーカルバモイル、またはモノーまたはジー C_{1-6} アルキルーチオカルバモイル、(iv) C_{1-6} アルコキシカルボニル、(v) C_{1-6} アルキルースルホニル、(vi) ピペリジルカルボニルおよび(vii) ハロゲンまたはアミノで置換されていてもよい C_{1-6} アルキルーカルボニルから選ばれる1または2個の置換基を有していてもよいアミノ；
- Eが結合手、 $-CON(R^a)-$ 、 $-N(R^a)CO-$ 、 $-N(R^a)CON(R^b)-$ (R^a および R^b がそれぞれ水素原子または C_{1-6} アルキル基)；
- 10 Lが $-O-$ を介してもよく、かつ C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン基である前記(1)記載の化合物。
- 15 (10) X、Yが独立して水素原子、ハロゲン、ヒドロキシまたは C_{1-6} アルコキシ；
- B環がベンゼン環、R²と結合してテトラヒドロイソキノリン環またはイソイン
- 20 ドリン環；
- Zがハロゲンで置換されていてもよいフェニル基、Dが C_{1-6} アルキレン基、Gが C_{1-6} アルキレン基；
- R¹ が(1) ヒドロキシ、(2) フェニルおよび(3) C_{1-6} アルキルーカルボニルまたは C_{1-6} アルキルスルホニルで置換されていてもよいアミノから選ばれた置換基でそれ置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基または C_{7-14} アラルキル基；
- 25 R² が無置換のアミノ基；
- Eが $-CONH-$ ；
- Lが C_{1-6} アルキレン基である前記(1)記載の化合物。

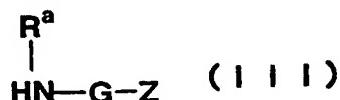
(11) 前記(1)記載の化合物またはその塩のプロドラッグ。

(12) 式(IIa)

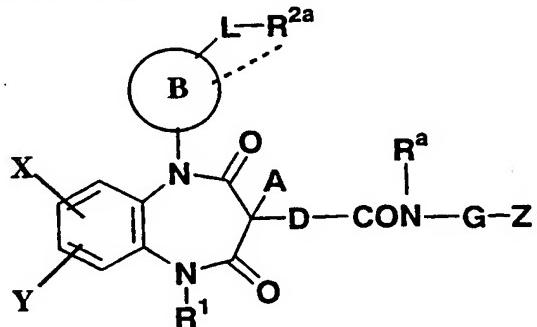


(IIa)

[式中、R^{2a}は保護されていてもよく、置換されていてもよいアミノ基、その他の記号は前記(1)記載と同意義を示す。]で表される化合物、その反応性誘導体またはその塩と式(III)

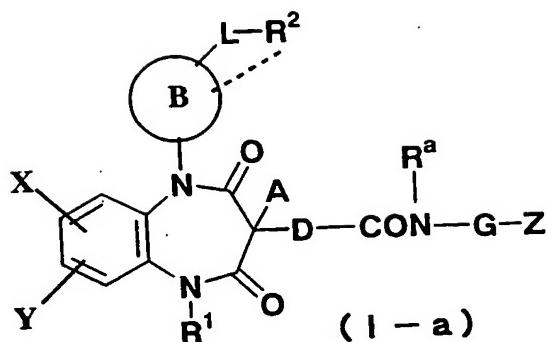


[式中の記号は前記と同意義を示す。]で表される化合物またはその塩とを反応させることにより、式(Ia-a)



(Ia-a)

[式中の記号は前記と同意義を示す。]で表される化合物またはその塩を製造し、所望により、脱保護反応に付することを特徴とする式(I-a)



[式中の記号は前記と同意義を示す。] 化合物またはその塩の製造法。

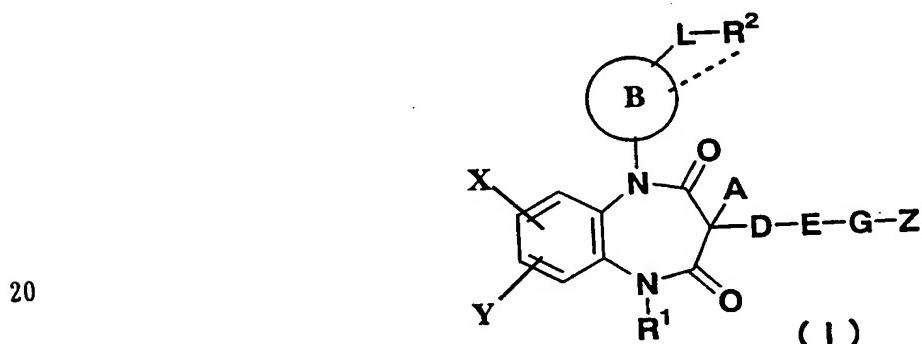
(13) 前記(1)記載の化合物またはその塩を含有することを特徴とする医薬組成物。

(14) ソマトスタチン受容体機能調節剤である前記(13)記載の医薬組成物。

10 (15) ソマトスタチン受容体機能調節剤がソマトスタチン受容体作動薬である前記(14)記載の医薬組成物。

(16) 糖尿病、肥満、糖尿病合併症または難治性下痢の予防または治療剤である前記(13)記載の医薬組成物。

(17) 式(I)



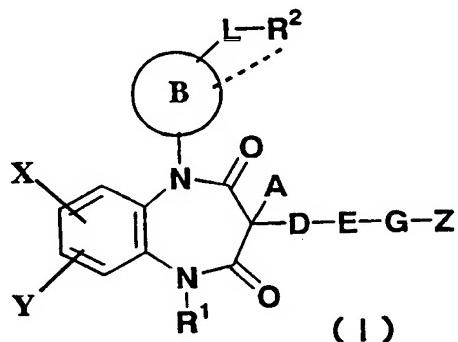
[式中、B環は置換基を有していてもよい環状炭化水素基を；Zは水素原子または置換基を有していてもよい環状基を；R¹は水素原子、置換基を有していてもよい炭

20 化水素基、置換基を有していてもよい複素環基またはアシル基を；R²は置換されていてもよいアミノ基を；Dは結合手または2価の基を；Eは結合手、-CO-、-CON(R^a)₂、-COO-、-N(R^a)CON(R^b)₂、-N(R^a)COO-、-N(R^a)SO₂-、-N(R^a)S-、-SO-または-SO₂(R^a)，R^bは独立して水素原子または置換基を有していてもよい炭

化水素基を示す)を; Gは結合手または2価の基を; Lは結合手または2価の基を; Aは水素原子または置換基を; XおよびYは水素原子または独立した置換基をそれぞれ示し、……はR²とB環上の原子とで環を形成していくよいことを示す。]で表される化合物またはその塩を投与することを特徴とするソマトスタチン受容体機能を調節する方法。

5 (18) ソマトスタチン受容体機能調節のための医薬を製造するための、式(I)

10



15

[式中、B環は置換基を有していくよい環状炭化水素基を; Zは水素原子または置換基を有していくよい環状基を; R¹は水素原子、置換基を有していくよい炭化水素基、置換基を有していくよい複素環基またはアシル基を; R²は置換されていてもよいアミノ基を; Dは結合手または2価の基を; Eは結合手、-CO-, -CON(R^a)-, -COO-, -N(R^a)CON(R^b)-, -N(R^a)COO-, -N(R^a)SO₂-, -N(R^a)-, -O-, -S-, -SO-または-SO₂-(R^a), R^bは独立して水素原子または置換基を有していくよい炭化水素基を示す)を; Gは結合手または2価の基を; Lは結合手または2価の基を; Aは水素原子または置換基を; XおよびYは水素原子または独立した置換基をそれぞれ示し、……はR²とB環上の原子とで環を形成していくよいことを示す。]で表される化合物またはその塩の使用等に関する。

発明を実施するための最良の形態

25 前記式中、B環は置換基を有していくよい環状炭化水素基を示す。B環としては、例えば置換基を有していくよい芳香族炭化水素基が好ましく、特に、置換基を有していくよいフェニル基が好ましい。

B環で表される環状炭化水素基としては、例えば3ないし14個の炭素原子から

構成される脂環式炭化水素基または6ないし14個の炭素原子から構成される芳
 香族炭化水素基等が挙げられる。前記「脂環式炭化水素基」としては、例えばC₃
 -14シクロアルキル基（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル
 5、シクロヘキシル等）、C₃₋₁₄シクロアルケニル基（例えば、シクロペニテニル、
 シクロヘキセニル等）、C₅₋₁₄シクロアルカジエニル基（例えば、2, 4-シクロ
 ペンタジエニル、1, 3-シクロヘキサジエニル等）、インダニル基等が挙げられ
 中でも6ないし10個の炭素原子で構成されている脂環式炭化水素基が好ましい
 。前記「芳香族炭化水素基」としては、例えば6ないし14個の炭素原子で構成さ
 れる芳香族炭化水素基（例えば、フェニル、ナフチル、アントラニル、フェナント
 10リル等のC₆₋₁₄アリール基）等が挙げられ、中でも6ないし10個の炭素原子で構
 成されている芳香族炭化水素基が好ましい。その中でもフェニル基が好ましい。

B環としての環状炭化水素基が有していてもよい置換基およびAの置換基とし
 ては、例えばハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、C₁₋₆ア
 ルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、sec-ブチル、t-ブチル
 15、イソプロピル等）、ハロゲノ-C₁₋₆アルキル基（例えば、1ないし5個の該「
 ハロゲン原子」で置換されたC₁₋₆アルキル基等；例えばトリフルオロメチル等）
 ハロゲノ-C₁₋₆アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、フェニル基、ベンジル基、C₁₋₆アルコキシ基（
 20例えば、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ等）、ハロプロポキシ、ブトキシ、sec-ブトキシ、t-ブトキシ、イソプロポキシ等）、ハロ
 ゲノ-C₁₋₆アルコキシ基（例えば、1ないし5個の該「ハロゲン原子」で置換さ
 れたC₁₋₆アルコキシ基；トリフルオロメトキシ、クロロプロピルオキシ等）、フ
 ェノキシ基、C₇₋₁₄アラルキルオキシ基（例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオ
 キシ、フェニルプロピルオキシ等）、ホルミルオキシ基、C₁₋₆アルキルカルボ
 25キシ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、t-ブチル
 チオ、イソプロピルチオ等）、ハロゲノ-C₁₋₆アルキルチオ基（例えば、1ない
 し5個の該「ハロゲン原子」で置換されたC₁₋₆アルキルチオ基；例えば、トリフ
 ルオメチルチオ等）、ヒドロキシ基、メルカプト基、シアノ基、ニトロ基、カル
 ボキシル基、ホルミル基、C₁₋₆アルキルカルボニル基（例えば、アセチル、ブ

ロピオニル等)、ベンゾイル基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル等)、フェノキシカルボニル基、アミノ基、モノーまたはジーC₁₋₆アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等)、ホルミルアミノ基、C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基(例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ等)、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノーまたはジーC₁₋₆アルキルカルバモイル基(例えば、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N,N-ジエチルカルバモイル等)、モノーまたはジーC₁₋₆アルキルチオカルバモイル基(例えば、N-メチルチオカルバモイル、N-エチルチオカルバモイル、N,N-ジメチルチオカルバモイル、N,N-ジエチルチオカルバモイル等)、スルホ基、C₁₋₆アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル等)、ベンゾイル-C₁₋₆アルコキシ基(例えば、ベンゾイルメチルオキシ等)、ヒドロキシ-C₁₋₆アルコキシ基(例えば、ヒドロキシエチルオキシ等)、C₁₋₆アルコキシカルボニル-C₁₋₆アルコキシ基(例えば、メトキシカルボニルメチルオキシ等)、C₃₋₁₄シクロアルキル-C₁₋₆アルコキシ基(例えば、シクロヘキシルメチルオキシ等)、イミダゾール-1-イル-C₁₋₆アルコキシ基(例えば、イミダゾール-1-イルプロピルオキシ等)、C₇₋₁₄アラルキルオキシカルボニル-C₁₋₆アルコキシ基(例えば、ベンジルオキシカルボニルメチルオキシ等)、ヒドロキシフェニル-C₁₋₆アルコキシ基(例えば、[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピル]オキシ等)、C₇₋₁₄アラルキルオキシカルボニル基(例えば、ベンジルオキシカルボニル等)、モノーまたはジーC₁₋₆アルキルアミノ-C₁₋₆アルコキシ(例えば、メチルアミノメトキシ、エチルアミノエトキシ、ジメチルアミノメトキシ等)、モノーまたはジーC₁₋₆アルキルアミノカルボニルオキシ(例えば、メチルアミノカルボニルオキシ、エチルアミノカルボニルオキシ、ジメチルアミノカルボニルオキシ等)等が挙げられる。B環としての環状炭化水素基およびは、これらの置換基から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい。または、Aとしては水素原子が好ましい。

とりわけB環としては、それぞれ置換基を有していてもよいベンゼン環またはシクロアルカン等が好ましく、中でもC₁₋₆アルコキシ（好ましくはメトキシ等）で置換されていてもよいベンゼン環またはシクロヘキサン環等がさらに好ましく、無置換のベンゼン環またはシクロヘキサン環が最も好ましい。またR²とB環上の原子とで環を形成していてもよく、B環は例えば、Lが結合しているB環を形成して5 または全部を意味する。

B環と共に形成される「置換基を有していてもよい含窒素複素環」としては、例えば、B環で示される置換基を有していてもよい環状炭化水素（例えば、ベンゼン環など）および少なくとも1つの窒素原子を有し、さらに窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし2個のヘテロ原子を有していてもよい⁵または¹⁵6員の単環式複素環（好ましくは単環式非芳香族複素環）が縮合して形成される2員の環式縮合含窒素複素環（好ましくは2環式非芳香族縮合含窒素複素環）等が挙げられ、具体的には、例えばテトラヒドロイソキノリン（例えば1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン）、テトラヒドロキノリン（例えば1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン）、イソインドリン、インドリン、2, 3-ジヒドロベンゾチアゾール²⁰、2, 3-ジヒドロベンゾオキサゾール、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾオキサゼピ²⁵ン等が用いられ、中でもテトラヒドロイソキノリンまたはイソインドリンが好ましい。

B環と共に形成される「置換基を有していてもよい含窒素複素環」が有していてもよい置換基としては、例えばB環における前記「環状炭化水素」が有していてもよい置換基と同様のもの等が挙げられる。この「置換基を有していてもよい含窒素

複素環」はこれらの置換基から選ばれる 1 ないし 4 個の置換基を有していてもよい。

前記式中、Z は水素原子または置換基を有していてもよい環状基（好ましくは置換基を有していてもよい環状基）を示す。Z で表される「環状基」としては、例えば環状炭化水素基、複素環基等が挙げられる。Z としては、例えば置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい芳香族複素環基等が好ましく、特に置換基を有していてもよいフェニル基等が好ましい。

Z の「環状炭化水素基」としては、例えば 3 ないし 14 個の炭素原子から構成される脂環式炭化水素基または 6 ないし 14 個の炭素原子から構成される芳香族炭化水素基等が挙げられる。該「脂環式炭化水素基」としては、例えば C₃₋₁₄ シクロアルキル基（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等）、C₃₋₁₄ シクロアルケニル基（例えば、シクロペンテニル、シクロヘキセニル等）、C₅₋₁₄ シクロアルカジエニル基（例えば、2, 4-シクロペントジエニル、1, 3-シクロヘキサジエニル等）、インダニル基等が挙げられ、中でも、ニル、1, 3-シクロヘキサジエニル等）等が挙げられ、中でも、6 ないし 10 個の炭素原子を有する脂環式炭化水素基が好ましい。該「芳香族炭化水素基」としては、例えば C₆₋₁₄ アリール基（例えば、フェニル、ナフチル、アントラニル、フェナントリル等）等が挙げられ、中でも、6 ないし 10 個の炭素原子を有する芳香族炭化水素基が好ましい。

Z の「複素環基」としては、例えば単環式複素環基、多環式縮合複素環基等が挙げられる。該「単環式複素環基」としては、例えば炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる 1 ないし 4 個のヘテロ原子を有する 5 または 6 員の単環式複素環基等が挙げられ、具体的には、例えば単環式芳香族複素環基（例えば、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 1, 2, 4-オキサジアゾリル、フラザニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリジニル、トリアジニル等）、単環式非芳香族複素環基（例えば、オキシラニル、ミジニル、トリアジニル等）、単環式非芳香族複素環基（例えば、オキシラニル、ミジニル、トリアジニル等）、

アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピペリジル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル等) 等が用いられる。前記「多環式縮合複素環基」としては、例えればおよび前記「単環式芳香族複素環」の2または3個が縮合して形成される2または3環式芳香族縮合複素環基、前記「単環式芳香族複素環」の1または2個とベンゼン環とが縮合して形成される2または3環式芳香族縮合複素環基(好ましくは前記「単環式芳香族複素環」の1または2個とベンゼン環とが縮合して形成される2または3環式芳香族縮合複素環基) およびこれらの部分還元体等が挙げられ、具体的には、多環式芳香族縮合複素環基(例えば、ベンゾフリル、イソベンゾフリル、ベンゾ [b] チエニル、インダニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1, 2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、1, 2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、ブリニル、ブテリジニル、カルバゾリル、 α -カルボリニル、 β -カルボリニル、 γ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ [1, 2-b] ピリダジニル、ピラゾロ [1, 5-a] ピリジル、イミダゾ [1, 2-a] ピリジル、イミダゾ [1, 5-a] ピリジル、イミダゾ [1, 2-a] ピリダジニル、イミダゾ [1, 2-a] ピリミジニル、1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-a] ピリジル、1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジニル等)、多環式非芳香族縮合複素環(例えば、イソクロマニル、クロマニル、インドリル、イソインドリル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル等) 等が用いられる。

Zで表される環状基が有していてもよい置換基としては、例えば前記B環における該「環状炭化水素」等が有していてもよい置換基と同様のもの等の他、オキソ基、チオキソ基等が挙げられる。Zの「環状基」は、これらの置換基から選ばれる1ないし5個の置換基を有していてもよい。

Zとしては、ハロゲン、ホルミル、ハロゲノー C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルカルボニル、オキソおよびピロリジニルから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい C_{6-14} アリール基(好ましくはフェニル等)、 C_{3-10} シクロアルキル基、ピペリジル基、チエニル基、フリル基、ピリジル基、チアゾリル基、インダニル基、インドリル基等が好ましく、中でもハロゲン(好ましくフッ素等)で置換されたフェニル基等が好ましい。

Zで示される環状基における置換基の置換位置としては、Zがフェニル基の場合はオルト位が好ましく、置換基数は1個が好ましい。

前記式中、Dは結合手または2価の基を示し、2価の基としては、例えば置換基を有していてもよく、-O-、-S-、または-N(R^a)- (R^aは水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。)を介していてもよい。中でも、炭素原子を介して環に結合する2価の基が好ましく、とりわけ、置換基を有していてもよい2価の炭化水素基が好ましい。

Dで表される2価の基としては、例えば、炭素数1ないし10個の直鎖状の2価の炭化水素基等が用いられ、具体的には、例えば C_{1-10} アルキレン基(例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ペプタメチレン、オクタメチレン等)等が挙げられ、特に C_{1-6} アルキレン基(例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン等)等が好ましい。前記「2価の基」は、その任意の位置に、例えば C_{3-6} シクロアルキレン(例えば、1,4-シクロヘキシレン等)、フェニレン(例えば1,4-フェニレン、1,2-フェニレン等)等を含んでいてもよい。

Dで表される2価の基が有していてもよい置換基としては、例えば C_{1-6} アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル等)、ハロゲノー C_{1-6} アルキル基(例えば、1ないし5個の該「ハロゲン原子」で置換された C_{1-6} アルキル基;例えばトリフルオロメチル等)、フェニル基、ベンジル基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいヒドロキシ基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいチオカルバモイル基が挙げられる。前記「2価の基」は、これらの置換基を1ないし3個有していてもよい。

とりわけDは、C₁₋₆アルキレン基（例えば、メチレン、エチレン、プロピレン等、好ましくはメチレン等）等が好ましい。

前記式中、Gは結合手または2価の基を示す。Gで表される「2価の基」としては、例えばDで表される前記「2価の基」と同様のもの等が用いられる。

5 Gは、例えば結合手、またはフェニレンを含有していてもよく、フェニルで置換されていてもよいC₁₋₆アルキレン基等が好ましく、例えばC₁₋₆アルキレン基（例えば、メチレン、エチレン、プロピレン等）等が汎用される。ここで、Gで示されるC₁₋₆アルキレン基はC₁₋₆アルキレン基とEまたはZとの間にフェニレンを介してもよいし、C₁₋₆アルキレン基内にフェニレンを有していてもよい。

10 前記式中、R'は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基またはアシル基を示す。R'としては、置換基を有していてもよい炭化水素基またはアシル基が好ましい。

R'で表される炭化水素基としては、例えば脂肪族炭化水素基、脂環式炭化水素基、アリール基、アラルキル基等が挙げられ、特に脂肪族炭化水素基等が好ましい。

15 R'の脂肪族炭化水素基としては、炭素数1ないし10個の脂肪族炭化水素基（例えば、C₁₋₁₀アルキル基、C₂₋₁₀アルケニル基、C₂₋₁₀アルキニル基等）等が挙げられる。該「C₁₋₁₀アルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-メチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルプロピル、2-エチルブチル、ヘプチル等が挙げられ、好ましくは、例えばC₃₋₅アルキル基（例えば、プロピル、イソプロピル、イソブチル、ネオペンチル等）等が挙げられ、特にイソブチル、ネオペンチル等が好ましい。前記「C₂₋₁₀アルケニル基」としては、例えばビニル、アリル、イソプロペニル、2-メチルアリル、1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、2-メチル-1-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペ

ンテニル、3-ペントニル、4-ペントニル、4-メチル-3-ペントニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル等が挙げられ、特にC₂₋₆アルケニル基（例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、2-メチルアリル、2-メチル-1-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、3-メチル-2-ブテニル等）等が好ましい。前記「C₂₋₁₀アルキニル基」としては、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル等が挙げられ、特にC₂₋₆アルキニル基（例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル等）等が好ましい。

R'の脂環式炭化水素基としては、例えば炭素数3ないし10個の脂環式炭化水素基（例えば、C₃₋₁₀シクロアルキル基、C₃₋₁₀シクロアルケニル基、C₅₋₁₀シクロアルカジエニル基等）等が挙げられる。該「C₃₋₁₀シクロアルキル基」としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル等）等が挙げられる。該「C₃₋₁₀シクロアルケニル基」としては、例えば1-シクロブテン-1-イル、1-シクロペンテン-1-イル、2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル等が挙げられる。該「C₅₋₁₀シクロアルカジエニル基」としては、例えば2, 4-シクロペンタジエン-1-イル、2, 5-シクロヘキサジエン-1-イル等が挙げられる。

R'のアリール基としては、例えばC₆₋₁₄アリール基（例えば、フェニル、ナフチル、アントラニル、フェナントリル、アセナフチレニル等）等が挙げられる。

R'のアラルキル基としては、例えばC₇₋₁₄アラルキル基（例えば、ベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、2-ナフチルメチル等）等が挙げられる。

R'の炭化水素基が有していてもよい置換基としては、例えばハロゲン原子、二トロ基、シアノ基、イミノ基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいヒドロキシ基、エステル化されていてもよいカルボキシリル基、置換基

を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいチオカルバモイル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい複素環基等が挙げられる。また、該「炭化水素基」の中で、芳香族環を含む基に関しては、前記の置換基に加えて、さらにアルキル基、ハロゲノアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基を有していてもよい。これらの置換基は、前記「炭化水素基」上に1ないし5個（好ましくは、1ないし3個）置換されていてもよい。

R'の「炭化水素基」の置換基である該「ハロゲン原子」としては、例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等が挙げられる。

R'の「炭化水素基」、DおよびGの置換基である該「置換基を有していてもよいアミノ基」としては、例えば（1）(i) 1ないし5個の該「ハロゲン原子」またはC₁₋₆アルコキシ基でそれぞれ置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、トリフルオロメチル等）、C₆₋₁₄アリール基（例えばフェニル基等）、C₇₋₁₄アラルキル基（例えばベンジル基等）、(ii) ホルミル基、C₁₋₆アルキルカルボニル基（例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル等）、C₆₋₁₄アリールカルボニル基（例えば、フェニルカルボニル、ナフチルカルボニル、アントラニルカルボニル、フェナントリルカルボニル、アセナフチレニルカルボニル等）、C₆₋₁₄アリールカルボニル基（例えばベンゾイル基等）、(iii) C₁₋₆アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、sec-プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル等）、C₇₋₁₄アラルキルオキシカルボニル基（例えば、ベンジルオキシカルボニル等）、(iv) スルホ基、C₁₋₆アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、sec-プロピルスルホニル、ブチルスルホニル、t-ブチルスルホニル等）、C₆₋₁₄アリールスルホニル基（例えば、フェニルスルホニル、ナフチルスルホニル、アントラニルスルホニル、フェナントリルスルホニル、アセナフチレニルスルホニル等）および(v) C₁₋₆アルキルアミノカルボニル基（例えば、メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、プロピルアミノカルボニル、ブチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル等）等から選ばれる1または2個の置換基を有していてもよい。

アミノ基、および(2)ピロリジニル基、ピペリジル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、4-メチルピペリジル基、4-フェニルピペリジル基等の5ないし6員の置換されていてもよい環状アミノ基等が挙げられる。

R'の「炭化水素基」、DおよびGの置換基である該「置換基を有していてよいヒドロキシ基」が有していてよい置換基としては、例えば(i)置換基を有していてよいC₁₋₆アルキル基、(ii)置換基を有していてよいC₆₋₁₀アリール基、(iii)置換基を有していてよいC₇₋₁₄アラルキル基および(iv)アシル基等が挙げられる。該「置換基を有していてよいC₁₋₆アルキル基」の「C₁₋₆アルキル基」としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ベンチル等が挙げられる。該「C₁₋₆アルキル基」は、例えばハロゲン原子(例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、ヒドロキシ基、C₁₋₆アルコキシ基(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ等)、ホルミル基、C₁₋₆アルキルカルボニル基(例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル等)、カルボキシル基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、sec-プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル等)、アミノ基、モノーまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等)、ピロリジル基、ピペリジル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、4-メチルピペリジル基、4-フェニルピペリジル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノーまたはジ-C₁₋₆アルキルカルバモイル基(例えば、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N,N-ジメチルカルバモイル、N,N-ジエチルカルバモイル等)、モノーまたはジ-C₁₋₆アルキルチオカルバモイル基(例えば、N-メチルチオカルバモイル、N-エチルチオカルバモイル、N,N-ジメチルチオカルバモイル、N,N-ジエチルチオカルバモイル等)、フェノキシ基、モノーまたはジ-C₁₋₆アルキルカルバモイルオキシ基(例えば、N-メチルカルバモイルオキシ、N-エチルカルバモイルオキシ、N,N-ジメチルカルバモイルオキシ、N,N-ジエチルカルバモイルオキシ等)、モノーまたはジ-C₁₋₆アルキルチオカルバモイルオキシ基(例えば、N-メチルチオカルバモイルオキシ、N-エチルチオカルバモイルオキシ等)。

チルチオカルバモイルオキシ、N、N-ジメチルチオカルバモイルオキシ、N、N-ジエチルチオカルバモイルオキシ等)、ホルミルアミノ基、C₁₋₆アルキルーカルボニルアミノ基(例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ等)、ホルミルオキシ基およびC₁₋₆アルキルーカルボニルオキシ基(例えば、アセトキシ等)等から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい。前記「置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリール基」の「C₆₋₁₀アリール基」としては、例えばフェニル、ナフチル等が挙げられる。該「C₆₋₁₀アリール基」は、例えば前記「C₁₋₆アルキル基」が有していてもよい置換基に加え、C₁₋₆アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル等)およびハロゲノ-C₁₋₆アルキル基(例えば、トリフルオロメチル等の1ないし5個の該「ハロゲン原子」で置換されたC₁₋₆アルキル基等)等から選ばれる1ないし5個の置換基を有していてもよい。前記「置換基を有していてもよいC₇₋₁₄アラルキル基」の「C₇₋₁₄アラルキル基」としては、例えばベンジル、フェネチル等が挙げられる。該「C₇₋₁₄アラルキル基」が有していてもよい置換基としては、該「C₆₋₁₀アリール基」が有していてもよい置換基と同様のもの等が挙げられ、その置換基数は1ないし5個である。該「アシリル基」としては、例えばホルミル基、C₁₋₆アルキルーカルボニル基(例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、t-ブチルカルボニル等)、ベンゾイル基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、sec-プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル等)、ベンジルオキシカルボニル基、C₁₋₆アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、sec-プロピルスルホニル、ブチルスルホニル、t-ブチルスルホニル等)、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノーまたはジ-C₁₋₆アルキルーカルバモイル基(例えば、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N、N-ジメチルカルバモイル、N、N-ジエチルカルバモイル等)、モノーまたはジ-C₁₋₆アルキルーチオカルバモイル基(例えば、N-メチルチオカルバモイル、N-エチルチオカルバモイル、N、N-ジメチルチオカルバモイル、N、N-ジエチルチオカルバモイル等)等が挙げられ、これらはさらに、例えばハロゲン原子(例え

ば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、ヒドロキシ基、C₁₋₆アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ等)、ホルミル基、C₁₋₆アルキルカルボニル基(例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル等)、カルボキシ基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、sec-プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル等)、アミノ基、モノーまたはジーC₁₋₆アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等)、ピロリジニル基、ピペリジル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、4-メチルピペリジル基、4-フェニルピペリジル基、4-ベンジルオキシカルボニルピペリジル基、10カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノーまたはジーC₁₋₆アルキルカルバモイル基(例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル等)、モノーまたはジーC₁₋₆アルキル-チオカルバモイル基(例えば、メチルチオカルバモイル、エチルチオカルバモイル、ジメチルチオカルバモイル、ジエチルチオカルバモイル等)、フェノキシ基、モノーまたはジーC₁₋₆アルキルカルバモイルオキシ基(例えば、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ、ジメチルカルバモイルオキシ等)、モノーまたはジーC₁₋₆アルキル-チオカルバモイルオキシ基(例えば、メチルチオカルバモイルオキシ、エチルチオカルバモイルオキシ、ジメチルチオカルバモイルオキシ、ジエチルチオカルバモイルオキシ等)、ホルミルアミノ基、C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基(例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ等)、ホルミルオキシ基およびC₁₋₆アルキルカルボニルオキシ基(例えば、アセトキシ等)等から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい。

R¹の「炭化水素基」の置換基である前記「エステル化されていてもよいカルボキシル基」としては、例えば式-COO R^e(式中、R^eは、水素原子、C₁₋₆アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、1-ブチル等)、ベンジル基等を示す。)で表わされる基等が挙げられる。

R¹の「炭化水素基」、DおよびGの置換基である前記「置換基を有していても

よいカルバモイル基」が有していてもよい置換基としては、例えばC₁₋₆アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル等）、ベンジル基、置換基を有していてもよいフェニル基（例、R'の「炭化水素基」の置換基である「置換基を有していてもよいアリール基」が有していてもよい置換基と同様な置換基を有していてもよいフェニル基など）、置換基を有していてもよい複素環基（例、R'の「炭化水素基」の置換基である「置換基を有していてもよい複素環基」と同様なもの等）等が挙げられる。

R'の「炭化水素基」、DおよびGの置換基である前記「置換基を有していてもよいチオカルバモイル基」が有していてもよい置換基としては、前記「置換基を有していてもよいカルバモイル基」と同様のものが挙げられる。

R'の「炭化水素基」の置換基である前記「シクロアルキル基」としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等のC₃₋₆シクロアルキル基等が挙げられる。

R'の「炭化水素基」の置換基である前記「シクロアルケニル基」としては、例えば1-シクロブテン-1-イル、1-シクロペンテン-1-イル、2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル等のC₃₋₆シクロアルケニル基等が挙げられる。

R'の「炭化水素基」の置換基である前記「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」としては、例えば炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を有する5または6員の単環式複素環基（例えば、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、フラザニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、トリアジニル、オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、チオラニル、ピペリジル、テ

トラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル等)、ならびに前記「5または6員の単環式複素環」が縮合することによって形成される2または3環式縮合複素環基あるいは前記「5または6員の単環式複素環」とベンゼン環とが縮合することによって形成される2または3環式縮合複素環基(好ましくは
 5 、ベンゼン環を含む2または3環式縮合複素環基)(例えば、ベンゾフリル、イソベンゾフリル、ベンゾ[b]チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1, 2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、1, 2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリル、キナゾリニル、キノキサリニル、
 10 フタラジニル、ナフチリジニル、ブリニル、ブテリジニル、カルバゾリル、 α -カルボリニル、 β -カルボリニル、 γ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ[1, 2-b]ピリダジニル、ピラゾロ[1, 5-a]ピリジル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジル
 15 、イミダゾ[1, 5-a]ピリジル、イミダゾ[1, 2-a]ピリダジニル、イミダゾ[1, 2-a]ピリミジニル、1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]ピリジル、1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジニル、イソクロマニル、クロマニル、インドリニル、イソインドリニル等)等が挙げられる。該「複素環基」が有していてもよい置換基としては、例えばB環としての「環状炭化水素基」等が有
 20 していてもよい置換基と同様のもの等の他、オキシ基およびピロリジニル基等が挙げられる。該「複素環基」は、これらの置換基から選ばれる1ないし5個の置換基を有していてもよい。

R'の「炭化水素基」の置換基である前記「アルキル基」としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル等のC₁₋₆アルキル基等が挙げられる。

R'の「炭化水素基」の置換基である前記「ハロゲノアルキル基」としては、1ないし5個のハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)で置換されたC₁₋₆アルキル基(例えば、トリフルオロメチル、トリクロロメチル等)等が挙

げられる。

R'の「炭化水素基」の置換基である前記「置換基を有していてもよいアリール基」の「アリール基」としては、例えばフェニル、ナフチル、2-ビフェニル、3-ビフェニル、4-ビフェニル、アントラニル、フェナントリル、アセナフチレンル等のC₆₋₁₄アリール基等が挙げられる。該「アリール基」は、例えばハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、C₁₋₆アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル等）、ハロゲノ-C₁₋₆アルキル基（例えば、1ないし5個の該「ハロゲン原子」で置換されたC₁₋₆アルキル基；例えばトリフルオロメチル等）、C₁₋₆アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、t-ブトキシ等）、C₇₋₁₄アラルキルオキシ基（例えば、ベンジルオキシ等）、ヒドロキシ基、アミノ基、モノーまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等）、カルボキシル基、C₁₋₆アルキルーカルボニル基（例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル等）、C₁₋₆アルコキシーカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、sec-アプロキシカルボニル、ブトキシカルボニル等）、ニトロ基およびシアノ基から選ばれる1ないし5個の置換基を有していてもよい。

R'で表される「置換基を有していてもよい複素環基」としては、前記R'で示される「炭化水素基」上の置換基として例示された「置換基を有していてもよい複素環基」と同様のもの等が用いられる。

R'のアシリル基としては、前記R'で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」上の置換基として例示された「置換基を有していてもよいヒドロキシ基」が有していてもよいアシリル基と同様のもの等が挙げられる。

R'としては、例えば水素原子、(1)ハロゲン、(2)ニトロ、(3)C₁₋₆アルキルーカルボニルで置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、ベンゾイルオキシカルボニルおよびC₁₋₆アルキルスルホニルから選ばれる1または2個の置換基を有していてもよいアミノ、(4)(i)ヒドロキシ、C₁₋₆アルキルーカルボニル、カルボキシルまたはC₁₋₆アルコキシーカルボニルで置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、(ii)

ヒドロキシで置換されていてもよいフェニル、(iii)ベンゾイルまたは(iv)モノーまたはジーC₁₋₆アルキルアミノカルボニルで置換されていてもよいヒドロキシ、(5)C₃₋₆シクロアルキル、(6)ヒドロキシまたはハロゲノーC₁₋₆アルキルで置換されていてもよいフェニルおよび(7)チエニル、フリル、チアゾリル、インダニル
5 、インドリルまたはベンジルオキシカルボニルペリジルから選ばれた置換基でそれぞれ置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₆₋₁₄アリール基またはC₇₋₁₄アラルキル基等が好ましく、中でも①ヒドロキシ、②フェニルおよび③C₁₋₆アルキルカルボニルまたはC₁₋₆アルキルスルホニルで置換されていてもよいアミノから選ばれた置換基でそれぞれ置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基またはC₇₋₁₄アラルキル基等が好ましい。R'で示されるアラルキル基における置換基の置換位置としてはパラ位が好ましい。

前記式中、R²は置換されていてもよいアミノ基を示す。該「置換されていてもよいアミノ基」としては、例えば(i)無置換のアミノ基、(ii)置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基およびアシル基から選ばれる1または2個の置換基を有するアミノ基、および(iii)置換基を有していてもよい含窒素複素環基等が挙げられる。

R²の「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、R'で表される該「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のもの等が用いられる。

R²の「置換基を有していてもよい複素環基」としては、R'で表される該「置換基を有していてもよい複素環基」と同様のもの等が用いられる。

R²の「アシル基」としては、例えばホルミル基、C₁₋₆アルキルカルボニル基(例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル等)、ベンゾイル基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、sec-プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル等)、C₇₋₁₄アラルキルオキシカルボニル基(例えばベンジルオキシカルボニル等)、ピペリジン-4-イルカルボニル基、C₁₋₆アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、sec-プロピルスルホニル、ブチルスルホニル、t-ブチルスルホニル等)、カルバモイ

ル基、チオカルバモイル基、モノーまたはジーC₁₋₆アルキルーカルバモイル基（例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル等）、モノーまたはジーC₁₋₆アルキルーチオカルバモイル基（例えば、メチルチオカルバモイル、エチルチオカルバモイル、ジメチルチオカルバモイル、ジエチルチオカルバモイル等）等が挙げられ、これらはさらに、例えばハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、ヒドロキシ基、C₁₋₆アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ等）、ホルミル基、C₁₋₆アルキルーカルボニル基（例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル等）、カルボキシル基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、sec-プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル等）、アミノ基、モノーまたはジーC₁₋₆アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等）、ピロリジニル基、ピペリジル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、4-メチルピペリジル基、4-フェニルピペリジル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノーまたはジーC₁₋₆アルキルーカルバモイル基（例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル等）、モノーまたはジーC₁₋₆アルキルーチオカルバモイル基（例えば、メチルチオカルバモイル、エチルチオカルバモイル、ジメチルチオカルバモイル、ジエチルチオカルバモイル等）、フェノキシ基、モノーまたはジーC₁₋₆アルキルーカルバモイルオキシ基（例えば、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ、ジメチルカルバモイルオキシ等）、モノーまたはジーC₁₋₆アルキルーチオカルバモイルオキシ基（例えば、メチルチオカルバモイルオキシ、エチルチオカルバモイルオキシ、ジメチルチオカルバモイルオキシ、ジエチルチオカルバモイルオキシ等）、ホルミルアミノ基、C₁₋₆アルキルーカルボニルアミノ基（例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ等）、ホルミルオキシ基およびC₁₋₆アルキルーカルボニルオキシ基（例えば、アセトキシ等）等から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい。

R²の「置換基を有していてもよい含窒素複素環基」の「含窒素複素環基」とし

では、例えば結合手を有する窒素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を有していてもよい5ないし7員の含窒素複素環基（例えば、1-イミダゾリル、1-ピラゾリル、1-ピロリル、1-ピロリジニル、1-ピペリジル、モルホリニル、チオモルホリニル等）あるいはこの5ないし7員の含窒素複素環基にベンゼン、ピリジン等が縮合した環（例えば、1-ベンズイミダゾリル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル、1-インドリル等）等が挙げられる。

R^2 の「含窒素複素環基」が有していてもよい置換基としては、例えばB環における前記「環状炭化水素」が有していてもよい置換基と同様のもの等が用いられ好ましくはハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、 C_{1-6} アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、sec-ブチル、t-ブチル、イソプロピル等）、 C_{1-6} アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、sec-ブトキシ、t-ブトキシ、イソプロポキシ等）であり、置換基の数としては1ないし5個である。

R^2 としては、例えば(1)無置換のアミノ基、(2)ピペリジル基または(3)(i)ベンジル、(ii)アミノまたはフェニルで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、(iii)モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル、(iv)モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルチオカルバモイル、(v) C_{1-6} アルコキシカルボニル、(vi) C_{1-6} アルキルースルホニル、(vii)ピペリジルカルボニルおよび(viii)ハロゲンまたはアミノで置換されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボニルから選ばれる1または2個の置換基を有していてもよいアミノ基等が好ましく、中でも無置換のアミノ基が好ましい。

Eは、結合手、 $-CO-$ 、 $-CON(R^a)-$ 、 $-COO-$ 、 $-N(R^a)CON(R^b)-$ 、 $-N(R^a)COO-$ 、 $-N(R^a)SO_2-$ 、 $-N(R^a)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ または $-SO_2-$ (R^a および R^b は独立して水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す) を示す。好ましくは、 $-CON(R^a)-$ 、 $-N(R^a)CON(R^b)-$ が用いられ、 R^a 、 R^b は水素原子が好ましい。中でも、 $-CONH-$ が好ましい。

R^a または R^b の「置換基を有していてもよい炭化水素基」は、例えば R^1 で表される前記「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のもの等が用いられる。

前記式中、Lは結合手または2価の基を示す。2価の基としては、例えば置換基を有していてもよい、-O-または-S-を介していてもよい2価の炭化水素基等が挙げられる。
5

Lは、例えば置換基を有していてもよい2価の炭化水素基が好ましく、特に置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキレン基が好ましい。

Lの「置換基を有していてもよい2価の炭化水素基」としては、例えばDで表される前記「2価の基」と同様のもの等が用いられる。該「置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキレン基」の「C₁₋₆アルキレン基」としては、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン等) 等が挙げられる。該「C₁₋₆アルキレン基」は、例えば1ないし5個のC₁₋₆アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル等) 等を有していてもよい。
10

Lとしては例えば-O-を介していてもよい、C₁₋₆アルキルで置換されていてもよいC₁₋₆アルキレン基等が好ましく、中でもC₁₋₆アルキレン基(好ましくはメチレン等) 等が好ましい。
15

X, Yは水素原子または独立した置換基を示す。X, Yの独立した置換基としては、前記Aで示される「置換基」と同様のもの等が挙げられる。

式(I)で表わされる化合物としては、例えばX, Yが独立してハロゲン、ヒドロキシ、C₁₋₆アルコキシ、ハロゲノ-C₁₋₆アルコキシ、C₇₋₁₄アラルキルオキシ、ベンゾイル-C₁₋₆アルコキシ、ヒドロキシ-C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル-C₁₋₆アルコキシ、C₃₋₁₄シクロアルキル-C₁₋₆アルコキシ、イミダゾール-1-イル-C₁₋₆アルコキシ、C₇₋₁₄アラルキルオキシカルボニル-C₁₋₆アルコキシまたはヒドロキシフェニル-C₁₋₆アルコキシ；
20

B環がC₁₋₆アルコキシで置換されていてもよいベンゼン環、R²と結合してテトラヒドロイソキノリン環またはイソインドリン環；
25

Zがハロゲン、ホルミル、ハロゲノ-C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルキルカルボニル、オキソおよびピロリジニルから選ばれる1ないし3個の置

換基をそれぞれ有していてもよいC₆₋₁₄アリール基、C₃₋₁₀シクロアルキル基、ピペリジル基、チエニル基、フリル基、ピリジル基、チアゾリル基、インダニル基、またはインドリル基；

Aが水素原子；

5 DがC₁₋₆アルキレン基；

Gが結合手、またはフェニレンを含有していてもよく、かつフェニルで置換され
ていてもよいC₁₋₆アルキレン基；

R'が水素原子、(1)ハロゲン、(2)ニトロ、(3)C₁₋₆アルキルーカルボニルで置
換されていてもよいC₁₋₆アルキル、ベンゾイルオキシカルボニルおよびC₁₋₆アル
10 キルスルホニルから選ばれる1または2個の置換基を有していてもよいアミノ、
(4)(i)ヒドロキシ、C₁₋₆アルキルーカルボニル、カルボキシまたはC₁₋₆アルコキ
シーカルボニルで置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、(ii)ヒドロキシで置換さ
れていてもよいフェニル、(iii)ベンゾイルまたは(iv)モノーまたはジーC₁₋₆アル
15 キルアミノーカルボニルで置換されていてもよいヒドロキシ、(5)C₃₋₆シクロアル
キル、(6)ヒドロキシまたはハロゲノーC₁₋₆アルキルで置換されていてもよいフェ
ニルおよび(7)チエニル、フリル、チアゾリル、インドリルまたはベンジルオキシ
カルボニルビペリジルから選ばれた置換基でそれぞれ置換されていてもよいC₁₋₆
20 アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₆₋₁₄アリール基またはC₇₋₁₄アラルキル基；

R²が(1)無置換のアミノ基、(2)ピペリジル基または(3)(i)ベンジル、(ii)アミ
25 ノまたはフェニルで置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、(iii)モノーまたはジー_{C₁₋₆}アルキルーカルバモイルまたはモノーまたはジーC₁₋₆アルキルーチオカル
バモイル、(iv)C₁₋₆アルコキシーカルボニル、(v)C₁₋₆アルキルースルホニル、
(vi)ピペリジルカルボニルおよび(vii)ハロゲンまたはアミノで置換されていて
よいC₁₋₆アルキルーカルボニルから選ばれる1または2個の置換基を有していて
25 もよいアミノ；

Eが結合手、-CON(R^a)-、-N(R^a)CO-、-N(R^a)CON(R^b)-(R

^aおよびR^bがそれぞれ水素原子またはC₁₋₆アルキル基)；

Lが-O-を介していてもよく、かつC₁₋₆アルキルで置換されていてもよいC₁

-₆ アルキレン基である場合が好ましい。

中でも、X、Yが独立してハロゲン、ヒドロキシまたはC₁₋₆アルコキシ；B環がベンゼン環、R²と結合してテトラヒドロイソキノリン環またはイソインドリン環；

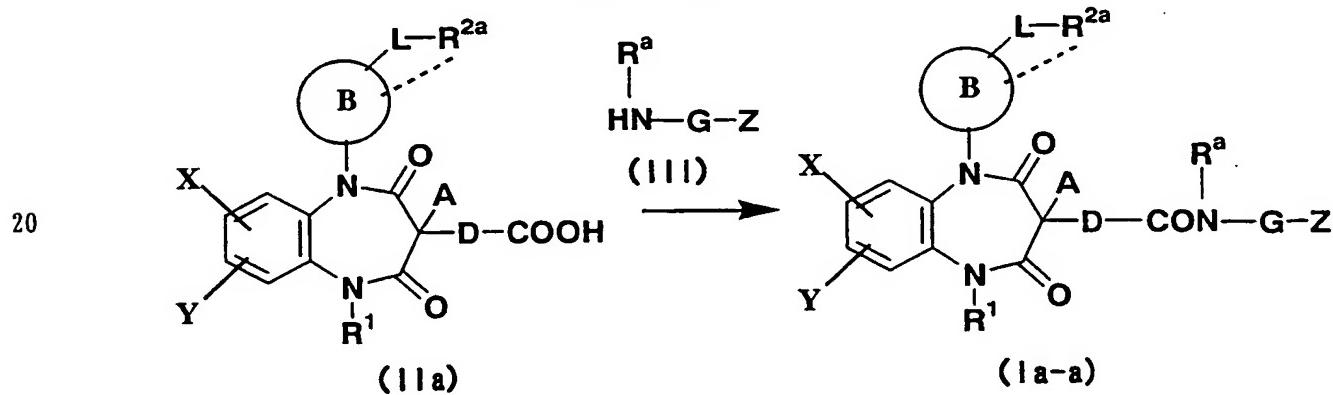
5 Zがハロゲンで置換されていてもよいフェニル基、DがC₁₋₆アルキレン基、G
がC₁₋₆アルキレン基；

R' が(1)ヒドロキシ、(2)フェニルおよび(3) C_{1-6} アルキルカルボニルまたは C_{1-6} アルキルスルホニルで置換されていてもよいアミノから選ばれた置換基とそれぞれ置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基または C_{7-14} アラルキル基；

10 R²が無置換のアミノ基、Eが-CO-NH-、LがC₁₋₆アルキレン基である場合
が好ましい。

式（I）で表される化合物のうち、式（Ia-a）で表される化合物またはその塩は、例えば以下のスキーム1で例示するように、式（IIa）で表される化合物、その反応性誘導体またはこれらの塩を製造中間体とし、これらに式（III）で表される化合物またはその塩を反応させる方法等で製造することができる。

スキーム1

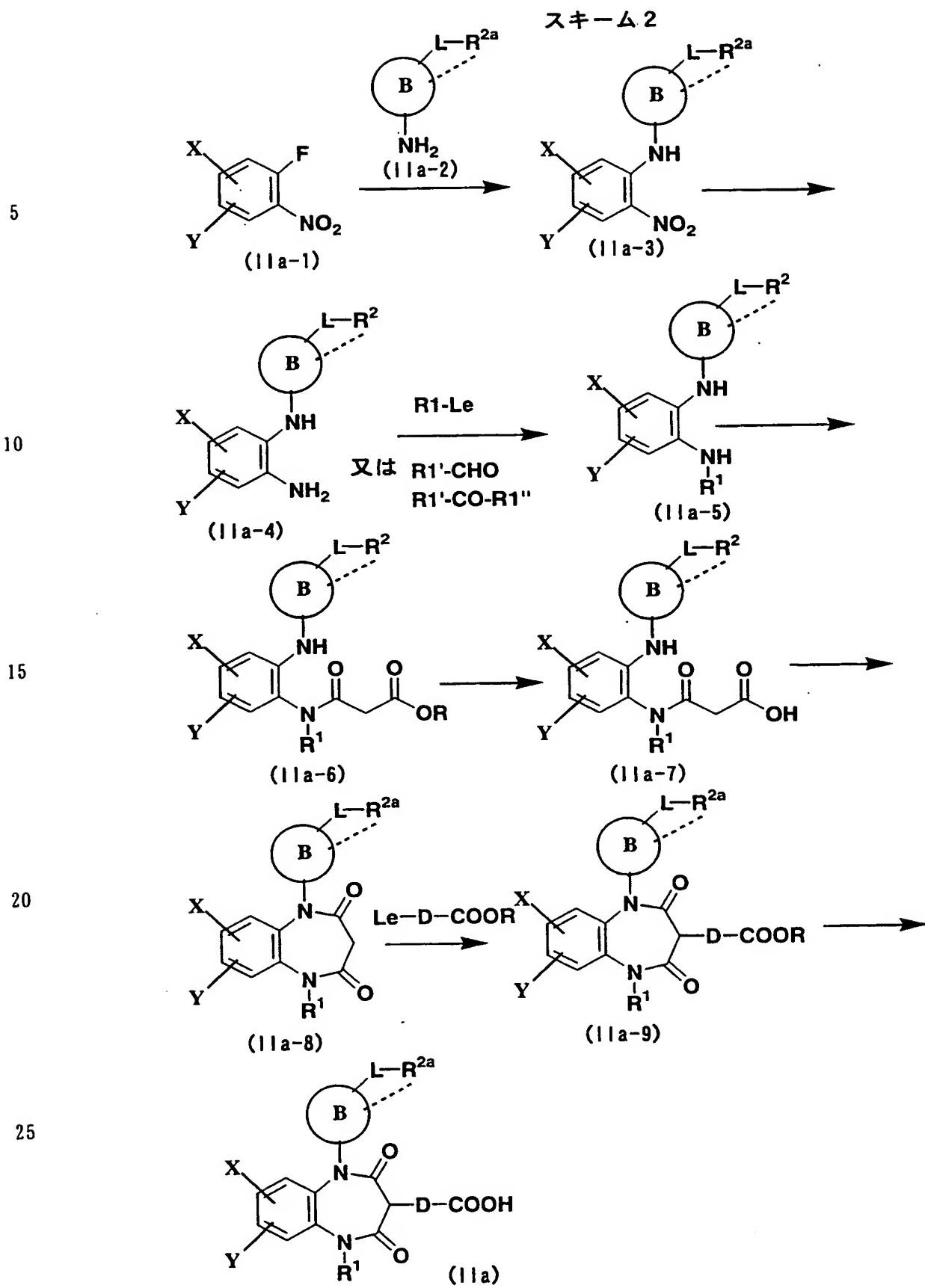


[スキーム1中、R^{2a}は前記R²において保護基（例えば、t-ブロキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、トリチル等）を有していてもよい基、その他の記号は前記と同意義を示す。]

式(Ia-a)で表される化合物またはその塩は、式(IIa)で表される化合物、その反応性誘導体またはその塩と、式(III)で表される化合物またはその塩とを溶

媒中、必要であれば塩基の存在下、縮合剤を用いることにより製造することができる。また、式(IIa)で表される化合物の反応性誘導体としては、例えば酸無水物、酸ハライド（酸クロリド、酸プロミド）、イミダゾリドあるいは混合酸無水物（例、メチル炭酸との無水物、エチル炭酸との無水物など）などが挙げられるが、その
5 具体例としては、例えば、式(IIa)で表される化合物のCOOHがCOQ [式中、Qは脱離基：ハロゲン原子 {フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など}、メタンスルホニルオキシ、ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシなどを示す。] とな
っている化合物などが挙げられる。スキーム1の反応において用いる溶媒としては
、例えばエーテル系溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオ
10 キサン等）、炭化水素系溶媒（例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン
等）、ハロゲン系溶媒（例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム
、四塩化炭素等）、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド等が挙げられる。用い
る塩基としては、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチレン
ジアミン、テトラメチルエチレンジアミン等が挙げられる。用いる縮合剤としては
15 、例えばペプチド合成に用いられる縮合剤等が挙げられ、具体的には、例えばジシ
クロヘキシルカルボジイミド、シアノりん酸ジエチル、1-エチル-3-(3-ジ
メチルアミノプロピル)カルボジイミド等が用いられる。このとき、式(IIa)で
表される化合物またはその塩1モルに対し、式(III)で表される化合物またはその
塩は、0.5ないし2モル当量、好ましくは1ないし1.2モル当量用いられ、
20 縮合剤は0.5ないし5モル当量、好ましくは1ないし2モル当量用いられる。この
ときの反応温度は、0ないし100°C、好ましくは20ないし50°Cであり、反
応時間は、0.5ないし24時間、好ましくは1ないし5時間である。

前記スキーム1における式(IIa)で表される化合物またはその塩は、次に示す
スキーム2の方法によって製造することができる。



[スキーム2中、 L_e は脱離基（例えば、塩素、臭素、ヨウ素、メタンスルホニルオキシ、トルエンスルホニルオキシ等）を； R' または R'' は R' で表される置換基を有していてもよい炭化水素基からメチレン鎖を除いた基を； R はそれぞれハロゲン原子または C_{1-6} アルコキシで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、 C_{7-14} アラルキルおよびフェニル基を；その他の記号は前記と同意義を示す。]

前記スキーム2における式(IIa-3)で表される化合物またはその塩は、式(IIa-1)で表される化合物またはその塩と式(IIa-2)で表される化合物を反応させることにより製造することができる。この反応は、例えば無溶媒で、またはエーテル系溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、ハロゲン系溶媒（例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等）、炭化水素系溶媒（例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等）、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、エステル系溶媒（酢酸エチル、酢酸メチル等）等の溶媒中、必要により塩基（例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等）の存在下に行うことができる。式(IIa-1)で表される化合物またはその塩1モルに対して、式(IIa-2)で表される化合物は0.5ないし5モル当量、好ましくは0.8ないし2モル当量用いられる。このときの反応温度は、0℃ないし200℃、好ましくは80℃ないし150℃である。用いられる塩基は式(IIa-2)で表される化合物1モルに対し、0.5ないし5モル等量、好ましくは1ないし1.5モル等量である。反応時間は0.5ないし48時間である。好ましくは、0.5ないし24時間である。

前記スキーム2における式(IIa-3)で表される化合物またはその塩から式(IIa-4)で表される化合物またはその塩への反応は、例えばエーテル系溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、炭化水素系溶媒（例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等）、アルコール系溶媒（例えば、メタノール、エタノール、プロパノール等）、アセトン、ジメチルホルムアミド等の溶媒中、水素およびパラジウム系触媒（例えば、金属パラジウム、炭素担持パラジウム等）、ラネーニッケル、白金等の金属触媒を用いる接触還元、または

塩化鉄、塩化錫等の金属または金属塩を用いる還元反応により製造することができる。水素圧は1ないし100気圧、好ましくは1ないし10気圧、反応温度は0ないし200°C、好ましくは10ないし50°Cである。(反応時間は0.5ないし48時間、好ましくは0.5ないし12時間である。)

前記スキーム2における式(IIa-4)で表される化合物またはその塩から式(IIa-5)で表される化合物またはその塩への反応は、式(IIa-4)で表される化合物またはその塩とハロゲン化炭化水素、スルホン酸エステル等との間の窒素-炭素結合反応、もしくはアルデヒドまたはケトンとの間の還元的アルキル化反応により製造することができる。窒素-炭素結合反応は、例えばエーテル系溶媒(例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、ハロゲン系溶媒(例えばジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等)、炭化水素系溶媒(例えばベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等)、アルコール系溶媒(例えばメタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等)、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、エステル系溶媒(酢酸エチル、酢酸メチル等)等の溶媒またはこれらの混合溶媒中、必要により相間移動触媒(例えば臭化テトラブチルアンモニウム、塩化ベンジルトリエチルアンモニウム等の四級アンモニウム塩類および18-Crown-6等のクラウンエーテル類等)あるいは塩基(例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等)、場合によっては相間移動触媒および塩基の存在下に行うことができる。式(IIa-4)で表される化合物またはその塩1モルに対して、式R'-Leで表される化合物は0.5ないし5モル当量、好ましくは0.8ないし2モル当量用いられる。このときの反応温度は、0°Cないし200°C、好ましくは20°Cないし80°Cである。用いられる塩基は式(IIa-4)で表される化合物1モルに対し、0.5ないし5モル等量、好ましくは1ないし1.5モル等量である。反応時間は0.5ないし48時間である。好ましくは0.5ないし24時間である。還元的アルキル化反応は、例えばエーテル系溶媒(ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、ハロゲン系溶媒(ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭

素等)、炭化水素系溶媒(例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等)、アルコール系溶媒(例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等)等の溶媒中またはこれらの混合溶媒中、式(IIa-4)で表される化合物またはその塩と式($R''-CHO$)または($R''-CO-R'''$)で表される化合物
5 またはその塩との間で、例えば接触還元や、金属水素錯化合物(例えば水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム等)の存在下反応することにより製造することができる。このとき、式(IIa-4)で表される化合物またはその塩1モルに対し、式($R''-CHO$)または($R''-CO-R'''$)で表される化合物またはその塩は、1ないし10モル当量、好ましくは1ないし2モル当量、還元剤
10 は0.3ないし5モル当量、好ましくは0.5ないし1.5モル当量用いる。このときの反応温度は、0ないし100℃、好ましくは10ないし70℃であり、反応時間は、1ないし24時間、好ましくは3ないし15時間である。

前記スキーム2における式(IIa-5)で表される化合物またはその塩から式(IIa-6)で表される化合物またはその塩への反応は、例えばエーテル系溶媒(例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、ハロゲン系溶媒(例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等)、炭化水素系溶媒(例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等)、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、エステル系溶媒(酢酸エチル、酢酸メチル等)、アセトニトリル、水等の溶媒中、マロン酸モノエステルの酸クロリド(例えば、エチルマロニルクロリド等)を反応させることにより製造することができる。式(IIa-5)で示される化合物1モルに対し、ジカルボン酸モノエステルの酸クロリド1ないし10モル等量、好ましくは1ないし2モル等量、反応温度は-20ないし100℃、好ましくは0ないし50℃であり、反応時間は0.5ないし24時間、好ましくは1ないし3時間である。

25 前記スキーム2における式(IIa-7)で表される化合物またはその塩の製造法は、式(IIa-6)で表される化合物またはその塩を酸あるいは塩基で処理することにより製造することができる。すなわち、これらの化合物は、式(IIa-6)で表される化合物またはその塩を、例えば鉛酸(例えば、硝酸、塩酸、臭化水素酸、

ヨウ素酸、硫酸等) またはアルカリ金属水酸化物(例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、水酸化リチウム等)等の水溶液中、0ないし150℃、好ましくは0ないし20℃の条件下で製造することができる。このときの酸及び塩基の強さとしては、1ないし10規定がよく、好ましくは1ないし2規定である。⁵ このときの反応時間は、1ないし24時間、好ましくは2ないし10時間である。

前記スキーム2における式(IIa-8)で表される化合物またはその塩は、式(IIa-7)で表される化合物またはその塩を溶媒中、必要であれば塩基の存在下、縮合剤を用いることにより製造することができる。用いる溶媒としては、例えばエーテル系溶媒(例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)¹⁰、炭化水素系溶媒(例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等)、ハロゲン系溶媒(例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等)、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド等が挙げられる。用いる塩基としては、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチレンジアミン、¹⁵ テトラメチルエチレンジアミン等が挙げられる。用いる縮合剤としては、例えばペプチド合成に用いられる縮合剤等が挙げられ、具体的には、例えばジシクロヘキシリカルボジイミド、シアノりん酸ジエチル、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド等が用いられる。このとき、式(IIa-7)で表される化合物またはその塩1モルに対し、縮合剤は0.5ないし5モル当量、好ましくは1ないし2モル当量用いられる。このときの反応温度は、0ないし100℃、好ましくは20ないし50℃であり、反応時間は、0.5ないし24時間、好ましくは1ないし5時間である。²⁰

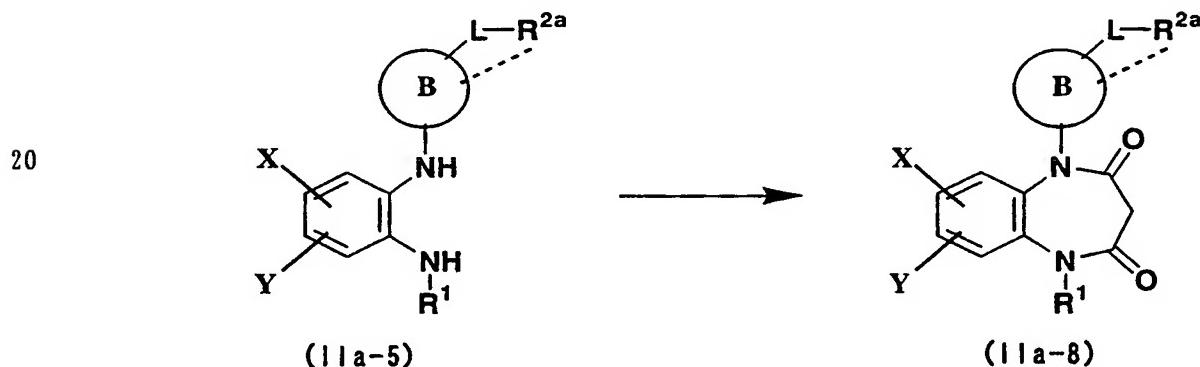
前記スキーム2における式(IIa-9)で表される化合物の製造法は、式(IIa-8)で表される化合物と式(L_e-D-COOR)で表される化合物を、例えば水素化ナトリウム、アルキルリチウム等の存在下反応させることにより製造することができる。²⁵ 例えば、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等の溶媒中、式(IIa-8)で表される化合物1モルに対し、式(L_e-D-COOR)で表される化合物を0.5ないし5モル

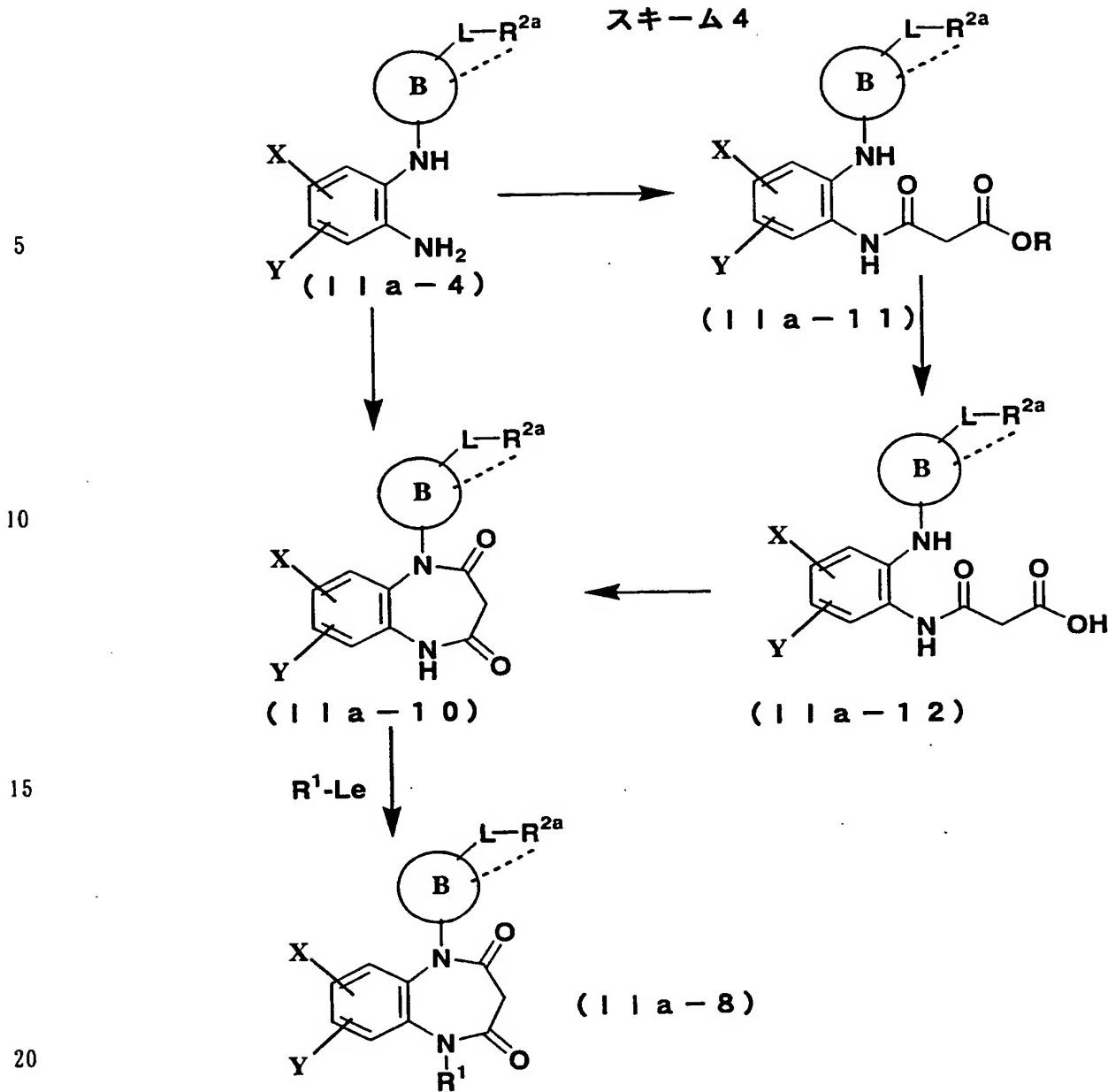
等量、好ましくは1ないし2モル等量用い、水素化ナトリウムや、アルキルリチウムを0.5ないし3モル等量、好ましくは1ないし5モル等量用いる。反応温度は-20℃ないし100℃、好ましくは0ないし30℃、反応時間は0.5ないし24時間、好ましくは1ないし3時間である。

5 前記スキーム2における式(IIa)で表される化合物またはその塩の製造法は、式(IIa-9)で表される化合物またはその塩を酸あるいは塩基で処理することにより製造することができる。すなわち、これらの化合物は、式(IIa-9)で表される化合物またはその塩を、例えば鉛酸（例えば、硝酸、塩酸、臭化水素酸、ヨウ素酸、硫酸等）またはアルカリ金属水酸化物（例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、水酸化リチウム等）等の水溶液中、0ないし150℃、好ましくは20ないし50℃の条件下で製造することができる。このときの酸及び塩基の強さとしては、1ないし10規定がよく、好ましくは4ないし10規定である。このときの反応時間は、1ないし24時間、好ましくは2ないし10時間である。

15 前記スキーム2における式(IIa-8)で表される化合物またはその塩は、次に示すスキーム3、スキーム4で示す方法によっても製造することができる。

スキーム3





[スキーム 3、スキーム 4 中の記号は前記と同意義を示す。]

すなわち前記スキーム 3 における式 (IIa-8) で表される化合物またはその塩は、式 (IIa-5) で表される化合物またはその塩を、例えばエーテル系溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、ハロゲン系溶媒（例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等）、炭化水素系溶媒（例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等）、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、エステル系溶媒（酢酸エチル、酢酸メチル

等)、アセトニトリル、水等の溶媒中、マロニルジクロリドを反応させることにより製造することができる。式 (IIa-5) で示される化合物 1 モルに対し、マロニルジクロリド 1 ないし 10 モル等量、好ましくは 1 ないし 2 モル等量、反応温度は -20 ないし 100 °C、好ましくは 0 ないし 70 °C であり、反応時間は 0.5 ないし 24 時間、好ましくは 1 ないし 3 時間である。また前記スキーム 4 における式 (IIa-8) で表される化合物またはその塩は、式 (IIa-4) で表される化合物またはその塩を、スキーム 2 またはスキーム 3 に示した同様の方法により式 (IIa-10) で表される化合物またはその塩を製造中間体として、式 (Le-R¹) と反応させることによっても製造することができる。

前記スキーム 4 における式 (IIa-10) と式 (R¹-Le) との反応は、例えばエーテル系溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、ハロゲン系溶媒（例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等）、炭化水素系溶媒（例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等）、アルコール系溶媒（例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等）、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、エステル系溶媒（酢酸エチル、酢酸メチル等）等の溶媒またはこれらの混合溶媒中、必要により相間移動触媒（例えば、臭化テトラブチルアンモニウム、塩化ベンジルトリエチルアンモニウム等の四級アンモニウム塩類および 18-Crown-6 等のクラウンエーテル類等）あるいは塩基（例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等）の存在下に行なうことができる。式 (IIa-4) で表される化合物またはその塩 1 モルに対して、式 R¹-Le で表される化合物は 0.5 ないし 5 モル当量、好ましくは 0.8 ないし 2 モル当量用いられる。このときの反応温度は、0 °C ないし 200 °C、好ましくは 20 °C ないし 80 °C である。用いられる塩基は式 (IIa-4) で表される化合物 1 モルに対し、0.5 ないし 5 モル等量、好ましくは 1 ないし 1.5 モル等量である。反応時間は 0.5 ないし 24 時間である。

式 (I) で表される化合物またはその塩のうち、式 (Ia-b)、(Ia-c)、(Ia-d)、(Ia-e) で表される化合物またはその塩は次のスキーム 5 に例示

した方法で製造することができる。

スキーム 5

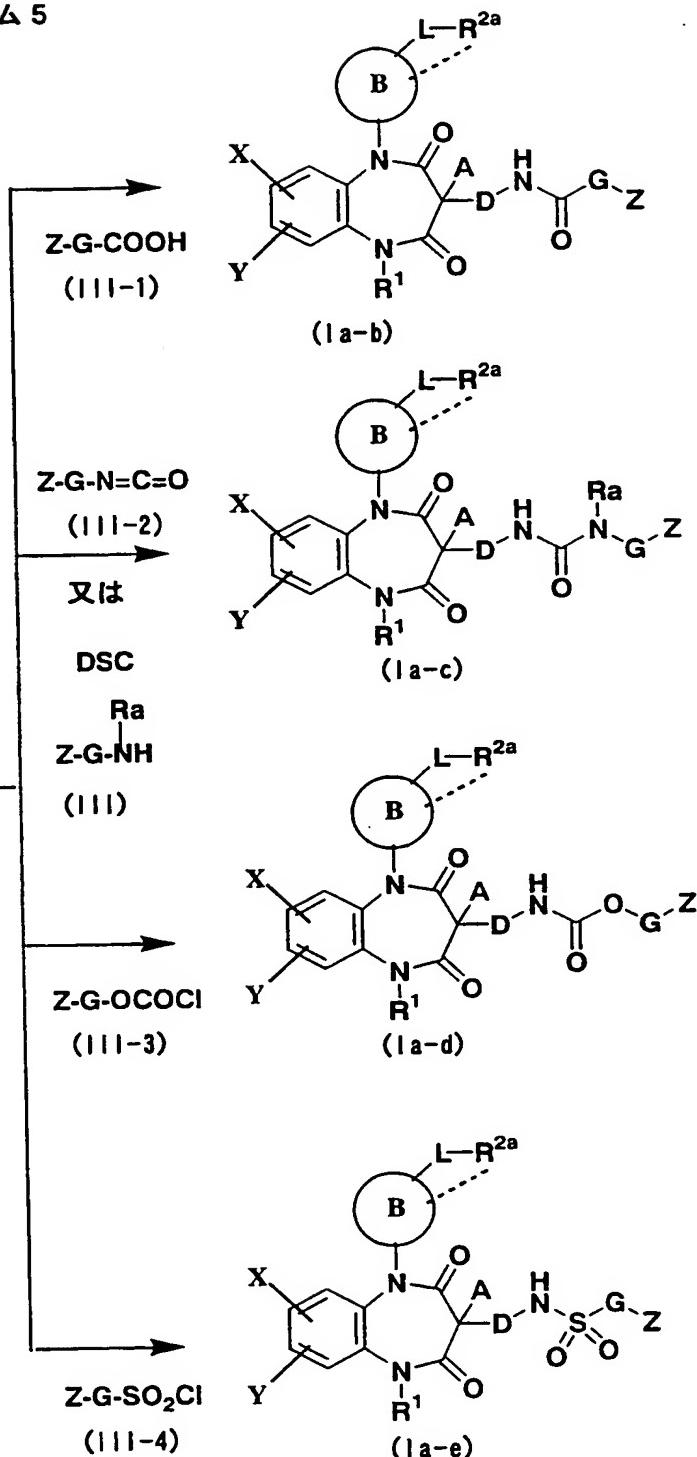
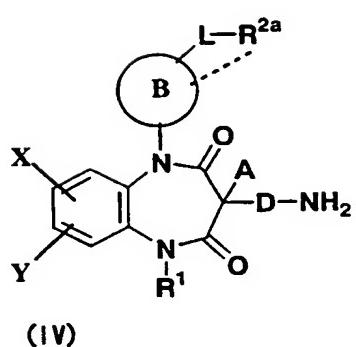
5

10

15

20

25



[式中の記号は前記と同意義を示す。]

前記スキーム 5 における式 (Ia-b) で表される化合物またはその塩は、式 (

IV) で表される化合物またはその塩と式 (III-1) で表される化合物またはその塩とを反応させることにより製造することができる。この反応は、前記スキーム 1 に例示した、式 (Ia-a) で表される化合物またはその塩の製造のときの式 (IIa) で表される化合物またはその塩と式 (III) で表される化合物またはその塩との
5 縮合反応と同様の条件等を用いる。

前記スキーム 5 における式 (Ia-c) で表される化合物またはその塩は、式 (IV) で表される化合物またはその塩と式 (III) で表される化合物と DSC (炭酸 N, N'-ジスクシンイミジル) 等の試薬あるいは (III-2) で表される化合物またはその塩とを反応させることにより製造することができる。この反応において、用い
10 られる溶媒としては、例えばエーテル系溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、ハロゲン系溶媒（例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等）、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド等が挙げられ、必要により塩基（例えば、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチレンジアミン、テトラメチルエチレンジアミン等）が用いられる。この
15 反応は、式 (IV) で表される化合物またはその塩 1 モルに対し、式 (III) で表される化合物と炭酸 N, N'-ジスクシンイミジル等の試薬、あるいは式 (III-2)
で表される化合物またはその塩を、1ないし 10 モル当量、好ましくは 1ないし 2 モル当量用いる。このときの反応温度は、0ないし 100°C、好ましくは 20ないし 50°C であり、反応時間は、1ないし 24 時間、好ましくは 3ないし 10 時間である。
20

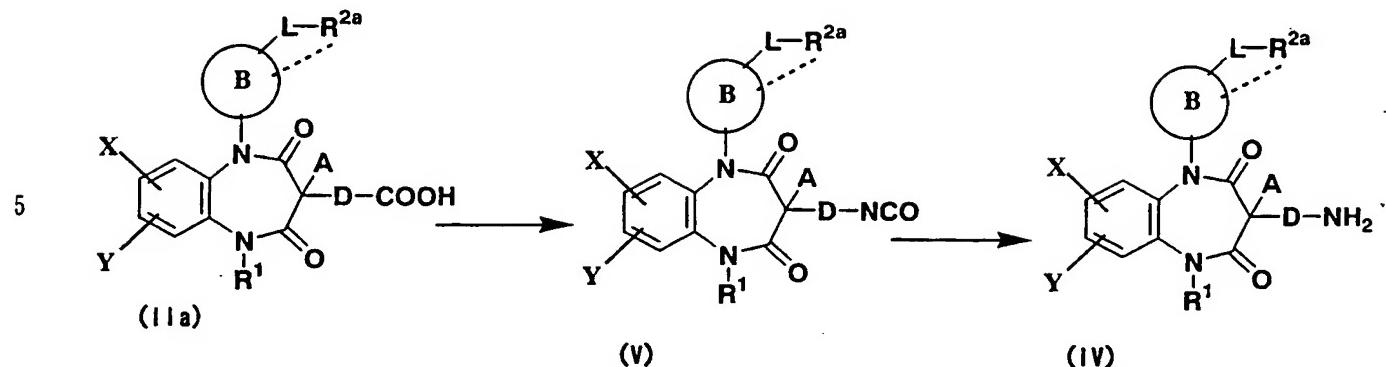
前記スキーム 5 における式 (Ia-d) で表される化合物またはその塩は、式 (IV) で表される化合物またはその塩と式 (III-3) で表される化合物またはその塩とを反応させることにより製造することができる。この反応において、用いられる溶媒としては、例えばエーテル系溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、ハロゲン系溶媒（例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等）、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド等が挙げられ、必要により塩基（例えば、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチレンジアミン、テトラメチルエチレンジアミン等）が用いられる。この反応
25

は、式 (IV) で表される化合物またはその塩 1 モルに対し、式 (III-3) で表される化合物またはその塩を、1ないし 10 モル当量、好ましくは 1ないし 2 モル当量用いる。このときの反応温度は、0ないし 100℃、好ましくは 20ないし 50℃であり、反応時間は、1ないし 24 時間、好ましくは 3ないし 10 時間である。

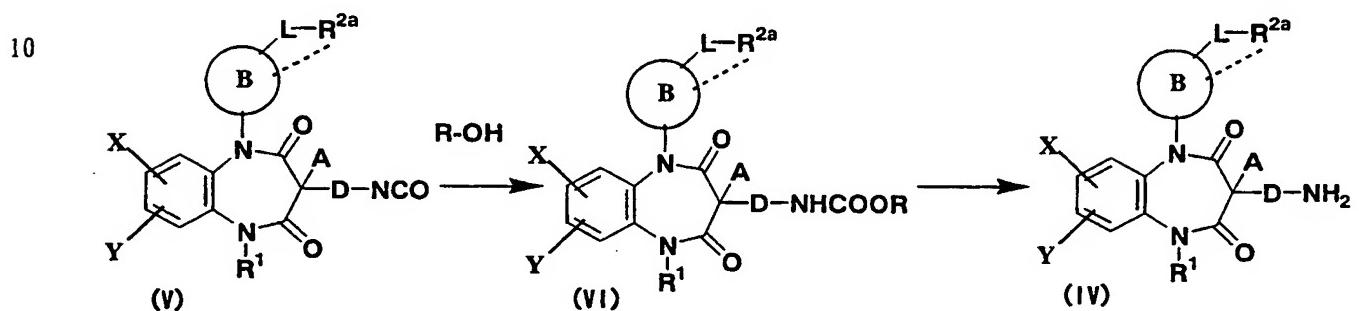
5 前記スキーム 5 における式 (Ia-e) で表される化合物またはその塩は、式 (IV) で表される化合物またはその塩と式 (III-4) で表される化合物またはその塩とを反応させることにより製造することができる。この反応は、例えばエーテル系溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、アルコール系溶媒（例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等）
10 、アセトン、ジメチルホルムアミド等の溶媒中、必要により塩基（例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、トリエチルアミン等）の存在下に行うことができる。この反応は、式 (IV) で表される化合物またはその塩 1 モルに対し、式 (III-4) で表される化合物またはその塩を、1ないし 10 モル当量、好ましくは 1ないし 2
15 モル当量用いる。このときの反応温度は、0ないし 100℃、好ましくは 20ないし 50℃であり、反応時間は、1ないし 24 時間、好ましくは 3ないし 10 時間である。

前記スキーム 5 における式 (IV) で表される化合物またはその塩は、次に示すスキーム 6 の方法によって製造できる。式 (IIa) で表される化合物またはその塩と
20 溶媒中、塩基の存在下で、ジフェニルホスホリルアジド等と反応させた後、得られたアシルアジド生成物を溶媒中クルチウス (Curtius) 転移反応によりイソシアヌ酸誘導体 (V) を製造中間体とし、これを酸で処理することにより製造することができる。また式 (IV) で表される化合物またはその塩は、次に示すスキーム 7 に示すようにイソシアヌ酸誘導体 (V) をカルバメート誘導体 (VI) にした後、式 (IV)
25 で表される化合物またはその塩を製造することもできる。

スキーム 6



スキーム7



15

[スキーム6、スキーム7中の記号は前記と同意義を示す。]

前記スキーム 6 における式 (IIa) で表される化合物またはその塩とジフェニルホスホリルアジドとの反応において用いられる溶媒としては、例えばエーテル系溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、ハロゲン系溶媒（例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等）、ジメチルホルムアミド等が挙げられる。このとき用いられる塩基としては、例えばトリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチレンジアミン、テトラメチルエチレンジアミン等が挙げられる。この反応は、式 (IIa) で表される化合物またはその塩 1 モルに対し、ジフェニルホスホリルアジドを 1 ないし 1.0 モル当量、好ましくは 1.5 ないし 3 モル当量用いる。このときの反応温度は、-20 ないし 50 ℃、好ましくは 0 ないし 20 ℃であり、反応時間は、0.5 ないし 5 時間、好ましくは 1 ないし 2 時間である。

以上の反応により得られた生成物をクルチウス転移反応する場合、用いる溶媒

としては、例えば炭化水素系溶媒(例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等)、エーテル系溶媒(例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、ハロゲン系溶媒(例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等)、ジメチルホルムアミド等が挙げられる。反応温度は50ないし200℃、好ましくは80ないし150℃であり、反応時間は0.5ないし12時間、好ましくは1ないし3時間である。

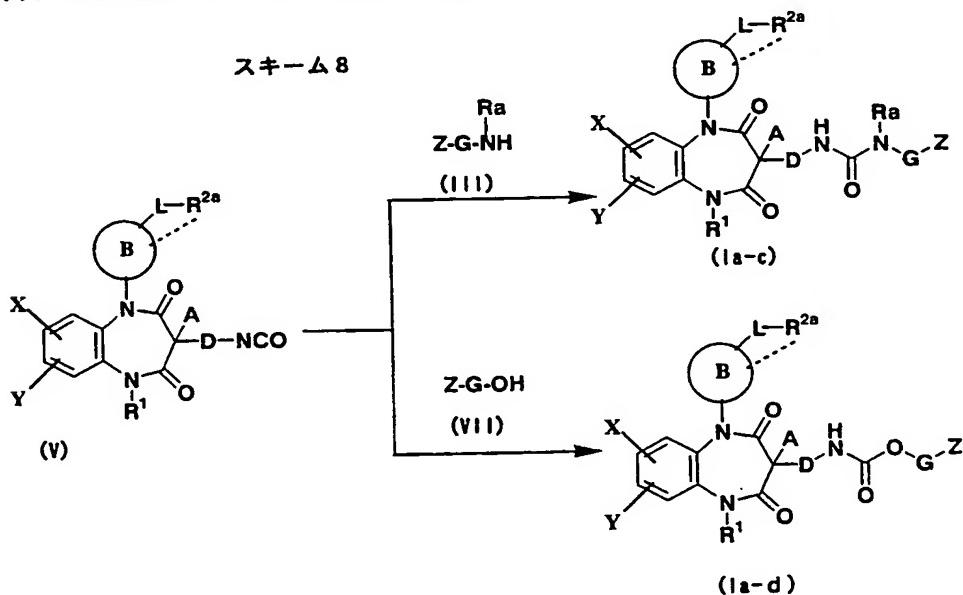
以上の反応により得られた生成物を酸で処理する場合、用いる溶媒としては、例えば水、ジオキサン、ジメチルホルムアミド等が挙げられ、用いる酸としては、例えば硫酸、塩酸、硝酸、臭化水素酸等の鉱酸が挙げられる。このときの反応温度は20ないし200℃、好ましくは50ないし100℃であり、反応時間は0.5ないし5時間、好ましくは1ないし2時間である。

前記スキーム5における式(Ia-c)あるいは式(Ia-d)で表される化合物またはその塩は、次に示すスキーム8に例示するように、スキーム6における式(V)で表される化合物と式(III)あるいは式(VII)で表される化合物とを反応させることにより製造することができる。この場合の式(V)で表される化合物と式(III)あるいは式(VII)で表される化合物との反応は、前記スキーム5における式(IV)で表される化合物またはその塩と式(III-2)で表される化合物とを反応させる場合と同条件で行うことができる。

スキーム8

20

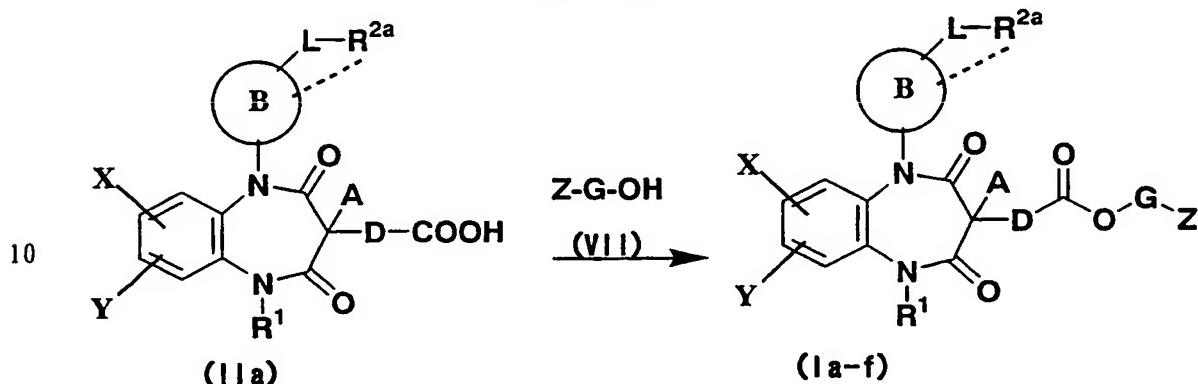
25



[スキーム 8 中の記号は前記と同意義を示す。]

式 (I) で表される化合物またはその塩のうち、式 (Ia-f) で表される化合物またはその塩は、次のスキーム 9 に例示する方法により、式 (IIa) で表される化合物またはその塩と式 (VII) で表される化合物またはその塩とを反応させることにより製造することができる。

スキーム 9

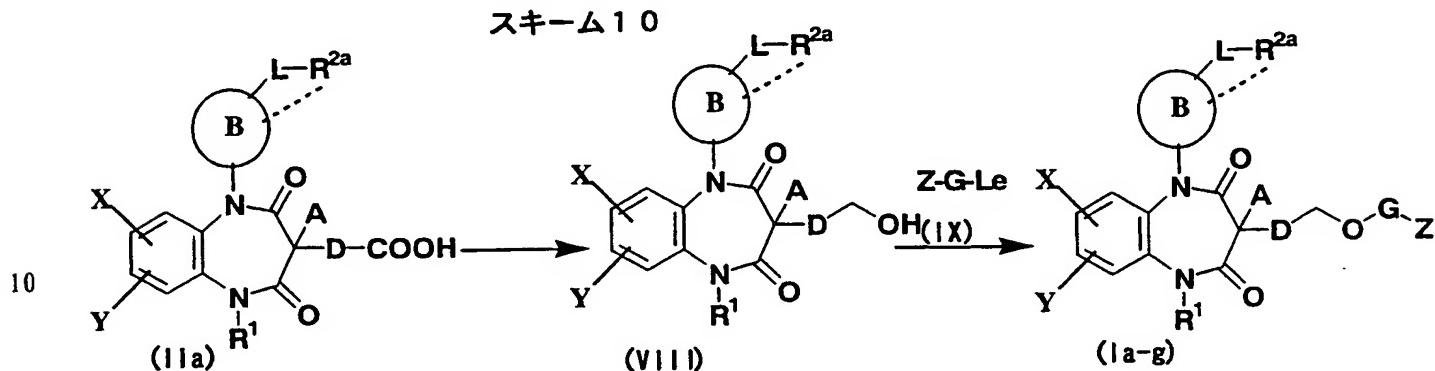


[スキーム 9 中の記号は前記と同意義を示す。]

例えば式 (IIa) で表される化合物またはその塩と式 (VII) で表される化合物またはその塩とを溶媒中、必要により塩基の存在下、縮合剤を用いることによって製造することができる。用いられる溶媒としては、例えばエーテル系溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、ハロゲン系溶媒（例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等）、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド等が挙げられる。用いられる塩基としては、例えばトリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチレンジアミン、テトラメチルエチレンジアミン等が挙げられる。用いられる縮合剤としては、例えばペプチド合成に用いられる縮合剤等が挙げられ、具体的には、例えばジシクロヘキシリカルボジイミド、シアノリん酸ジエチル、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド等が挙げられる。この反応は、式 (II) で表される化合物またはその塩 1 モルに対し、式 (VII) で表される化合物またはその塩を、0.5ないし 2 モル当量、好ましくは 1 ないし 1.2 モル当量用い、縮合剤を、0.5ないし 5 モル当量、好ましくは 1 ないし 2 モル当量用いる。このときの反応温度は、0 ないし 100 °C、好ましくは 20 ないし 50 °C であり、反応時間は、0.5 ないし

し24時間、好ましくは1ないし5時間である。

式(I)で表される化合物またはその塩のうち、式(Ia-g)で表される化合物またはその塩は、次のスキーム10で示した方法により、式(VIII)で表される化合物またはその塩と式(IX)で表される化合物またはその塩とを反応させることにより製造することができる。



[スキーム10中の記号は前記と同意義を示す。]

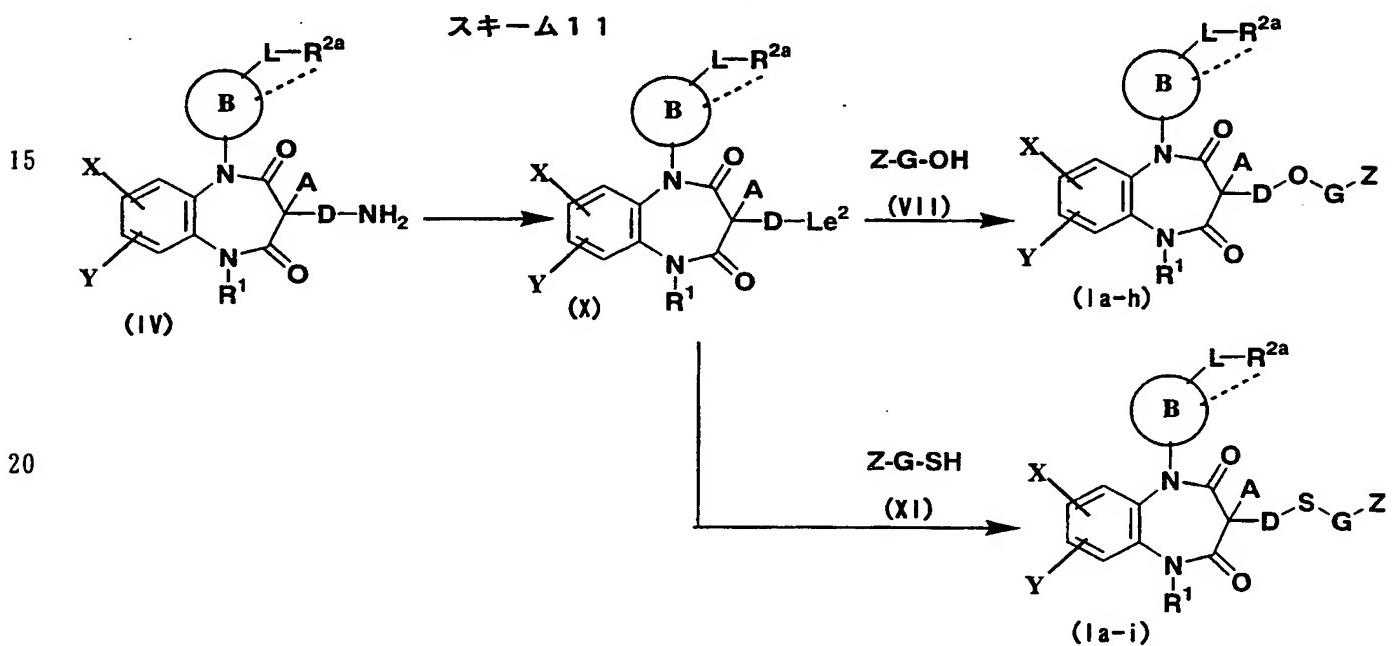
式(VIII)で表される化合物またはその塩は、式(IIa)で表される化合物またはその塩を、クロロ炭酸エチル等との反応により混合酸無水物とし、例えばプロト15
ン性溶媒（例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等）、もしくは非プロトン性溶媒（例えば、エチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）の溶媒中、例えば金属水素錯化合物（例えば、水素化アルミニウムリチウム、水素化アルミニウムナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム等）で処理することにより製造することができる。この金属水素錯化合物は、式(IIa)で表される化合物またはその塩1モルに対して、0.3ないし5モル当量、好ましくは0.5ないし2モル当量用いられる。このときの反応温度は、-20ないし100℃、好ましくは0ないし20℃であり、反応時間は、0.5ないし10時間、好ましくは1ないし3時間である。

式(VIII)で表される化合物またはその塩と式(IX)で表される化合物またはその塩との反応において、用いられる溶媒としては、例えば非プロトン性溶媒（例えば、エチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド等）等であり、必要に応じて、例えば無機塩基（例えば、炭酸水素

ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等)、有機塩基(例えば、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチレンジアミン、テトラメチルエチレンジアミン等)、水素化ナトリウム、フッ化セシウム等を用いてよい。この反応は、式(VIII)で表される化合物またはその塩1モルに対して、式(IX)で表される化合物またはその塩を、0.5ないし5モル当量、好ましくは1ないし2モル当量用いる。このときの反応温度は、0ないし200°C、好ましくは20ないし100°Cであり、反応時間は、10分ないし5時間、好ましくは30分ないし2時間である。

式(I)で表される化合物またはその塩のうち、式(Ia-h)あるいは式(Ia-i)で表される化合物またはその塩は、次のスキーム11に示した方法等により、式(X)で表される化合物またはその塩と式(VII)あるいは式(XI)で表される化合物またはその塩とを反応させることにより製造することができる。

スキーム11



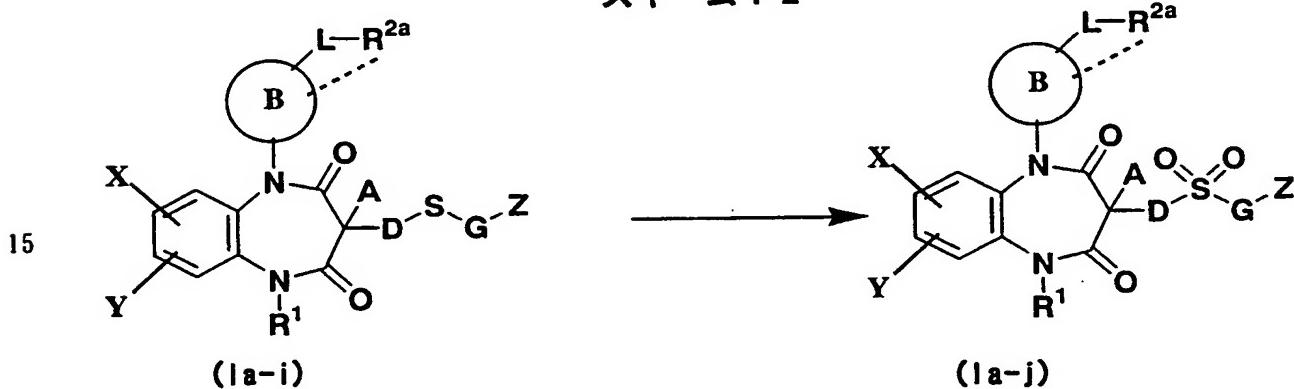
[スキーム11中、 Le^2 はハロゲン(例えば、塩素、臭素、ヨウ素等)、その他の記号は前記と同意義を示す。]

式(X)で表される化合物またはその塩は、式(IV)で表される化合物またはその塩を、例えば塩酸、臭化水素酸またはヨウ化水素酸中で、式(IV)で表される化合物またはその塩に対して亜硝酸ナトリウムを1ないし5モル当量、好ましくは1

ないし 3 モル当量用いてジアゾ化した後、加熱することにより製造することができる。このときの反応温度は、20ないし200℃、好ましくは50ないし100℃であり、反応時間は、5分ないし2時間、好ましくは15ないし30分である。式(X)で表される化合物またはその塩と式(VII)あるいは式(XI)で表される化合物またはその塩との反応は、式(Ia-g)で表される化合物またはその塩を製造する場合の、式(VIII)で表される化合物またはその塩と式(IX)で表される化合物またはその塩との反応と同様の条件で行うことができる。

式 (I) で表される化合物またはその塩のうち、式 (Ia-j) で表される化合物
またはその塩は、次のスキーム 12 に示したように、式 (Ia-i) で表される化
合物またはその塩を酸化することにより製造することができる。

スキーム12

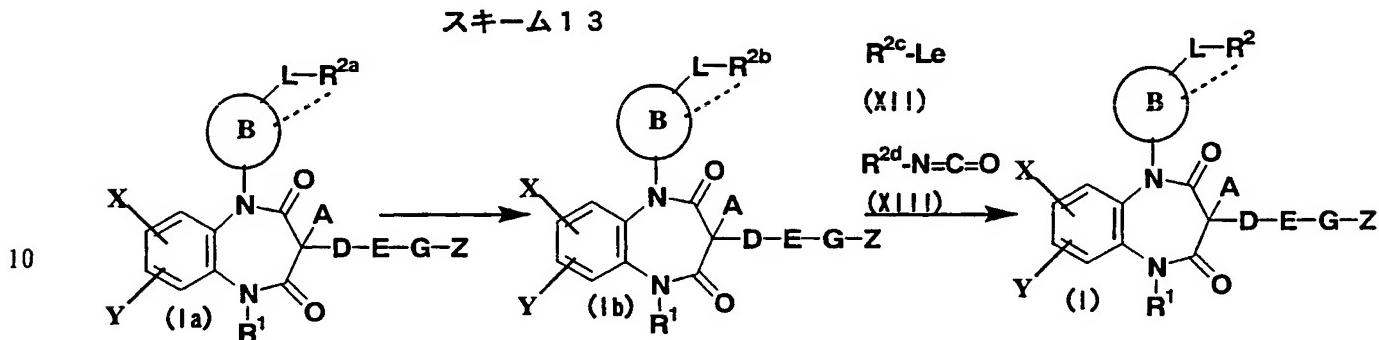


[式中の記号は前記と同意義を示す。]

この反応は、例えばエーテル系溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、炭化水素系溶媒（例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等）、ハロゲン系溶媒（例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等）、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド等の溶媒中、メタクロロ過安息香酸を式（I a-i）で表される化合物またはその塩 1 モルに対し、1ないし 5 モル当量、好ましくは 2ないし 3 モル当量用いる。このときの反応温度は、0ないし 100℃、好ましくは 0ないし 30℃であり、反応時間は、1ないし 10 時間、好ましくは 1ないし 2 時間である。

式(I)で表される化合物またはその塩及び式(Ib)で表される化合物または

その塩は、次のスキーム 13 に例示するように、式 (I a) で表される化合物またはその塩の保護基を、自体公知の方法によって除去することにより製造することができる。また、式 (I) で表される化合物またはその塩は、式 (I b) で表される化合物またはその塩と、式 (XII) または式 (XIII) で表される化合物またはその塩とを反応させることにより製造することができる。



[式中、R^{2b}は脱保護されたR^{2a}、R^{2c}及びR^{2d}はそれぞれ置換基を有していてよい炭化水素基、置換基を有していてよい複素環基、水素原子またはアシル基、
15 その他の記号は前記と同意義を示す。]

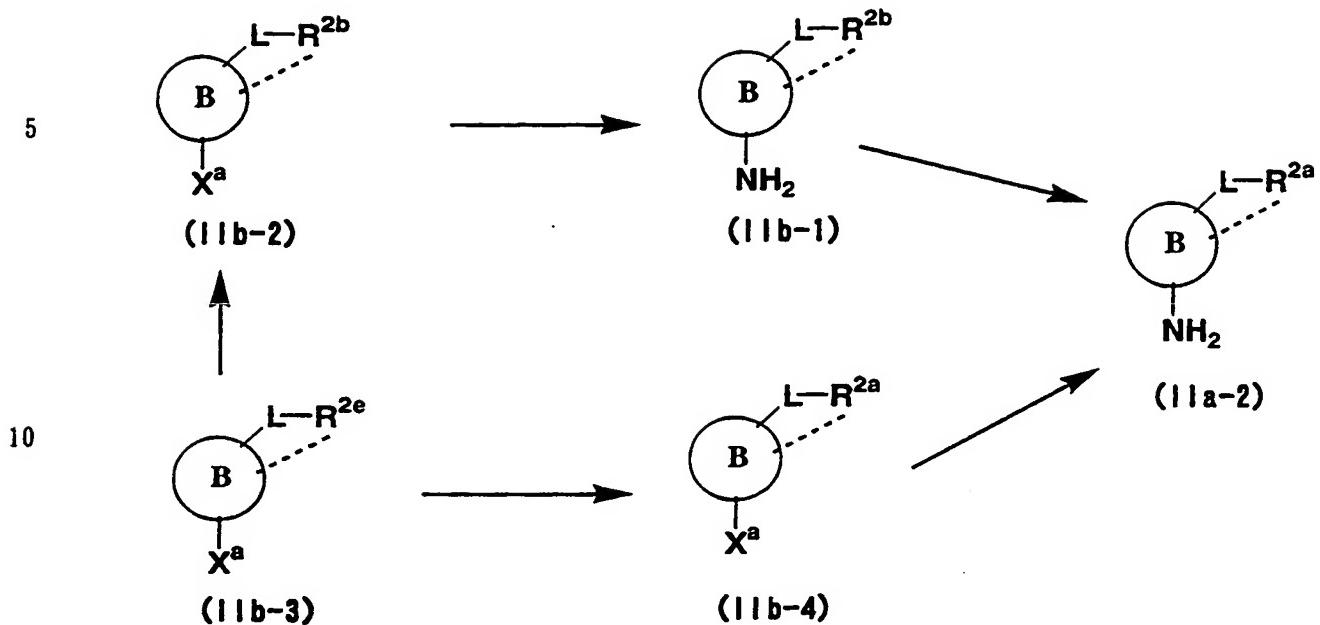
保護基の除去において、保護基がトープトキシカルボニル基、トリチル基、ベンジルオキシカルボニル基の場合、例えばエーテル系溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、アルコール系溶媒（例えば、メタノール、エタノール、プロパノール等）、ハロゲン系溶媒（例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等）等の溶媒中、例えば塩化水素、臭化水素、塩酸、臭酸、硝酸、硫酸、トリフルオロ酢酸等の酸で処理することにより保護基を除去することができる。また、保護基がベンジルオキシカルボニル基の場合、例えばエーテル系溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、アルコール系溶媒（例えば、メタノール、エタノール、プロパノール等）、ジメチルホルムアミド、酢酸エチルエステル、酢酸等の溶媒中、例えばパラジウム系触媒（例えば、金属パラジウム、パラジウム／炭素触媒等）を用いて加水分解することにより保護基を除去することができる。この反応において、酸処理を行う場合、反応温度は、-20ないし100°C、好ましくは0ないし30°Cであり、反応時間

は、0.1ないし5時間、好ましくは0.5ないし1時間程度である。この反応において、加水分解する場合、反応温度は、-20ないし150℃、好ましくは0ないし50℃であり、反応時間は、0.1ないし10時間、好ましくは0.5ないし3時間であり、水素圧は1ないし100気圧、好ましくは1ないし3気圧である。
5 このとき用いる触媒は、式(Ia)で表される化合物またはその塩1モルに対し、0.001ないし0.5モル当量、好ましくは0.01ないし0.1モル当量である。

式(Ib)で表される化合物またはその塩と式(XII)で表される化合物またはその塩との反応は、前記スキーム2における、式(IIa-4)で表される化合物またはその塩と式R¹-Leで表される化合またはその塩との反応と同様の条件で行うことができる。また、式(Ib)で表される化合物またはその塩と式(XIII)で表される化合物またはその塩との反応は、前記スキーム5における、式(IV)で表される化合物またはその塩と式(III-2)で表される化合物またはその塩とを反応させ、式(Ia-c)で表される化合物またはその塩を製造するのと同様の条件で行うことができる。
10
15

前記スキーム2における式(IIa-2)で表される化合物またはその塩は、次のスキーム14に例示するように、式(IIb-1)で表される化合物またはその塩を有機合成の分野で公知の方法によって保護基を結合させることにより製造するか、あるいは式(IIb-4)で表される化合物またはその塩から有機合成の分野で公知の方法によりに置換基X^aを置換基NH₂変換することにより製造することができる。
20 また式(IIb-1)で表される化合物またはその塩は式(IIb-2)で表される化合物またはその塩から有機合成の分野で公知の方法により置換基X^aを置換基NH₂に変換することにより製造できる。式(IIb-2)で表される化合物またはその塩は式(IIb-3)で表される化合物またはその塩から有機合成の分野で公知の方法により置換基R^{2e}を置換基R^{2b}に変換することにより製造することができる。式(IIb-4)で表される化合物またはその塩は式(IIb-3)で表される化合物またはその塩から有機合成の分野で公知の方法により置換基R^{2e}を置換基R^{2a}に変換することにより製造することができる。
25

スキーム14



[式中、R^{2b}は脱保護されたR^{2a}、R^{2c}はR^{2a}あるいはR^{2b}に変換可能な置換基、X^aはNH₂に変換可能な置換基、その他の記号は前記と同意義を示す。]

本発明の原料化合物及び製造中間体は、塩を形成していてもよく、反応が進行するかぎりにおいては、特に限定されるものではない。これらの化合物の塩としては、例えば無機酸塩（例えば、塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩等）、有機酸塩（例えば、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、プロピオン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、りんご酸塩、乳酸塩、蔥酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等）、アルカリ金属塩（例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等）、アルカリ土類金属塩（例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩等）、有機塩基塩（例えば、トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピペリジン塩、エタノールアミン塩等）、アルミニウム塩、アンモニウム塩等が用いられる。また、本発明の原料化合物及び製造中間体は、常法にしたがって単離することができるが、単離することなくそのまま次の反応工程の原料として用いることもできる。

前記本発明の各反応において、化合物が置換基としてアミノ基、カルボキシル基

、ヒドロキシ基を有する場合、これらの基にペプチド化学等で一般的に用いられて
いるような保護基が導入されていてもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去す
ることにより目的化合物を得ることができる。

アミノ基の保護基としては、例えばホルミル基、C₁₋₆アルキルカルボニル基
5 (例えば、アセチル、エチルカルボニル等)、ベンジル基、t-ブチルオキシカル
ボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニ
ル基、アリルオキシカルボニル基、フェニルカルボニル基、C₁₋₆アルキルオキシ
-カルボニル基 (例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等)、C₇₋₁₁
アラルキルカルボニル基 (例えば、ベンジルカルボニル等)、トリチル基、フ
10 タロイル基、N, N-ジメチルアミノメチレン基等が用いられる。これらの基は1
ないし3個のハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素、臭素等)、ニトロ基等で置換
されていてもよい。

カルボキシリル基の保護基としては、例えばC₁₋₆アルキル基 (例えば、メチル、
エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル等)、フェニル基、シリル
15 基、ベンジル基、アリル (allyl) 基等が用いられる。これらの基は1ないし3個
のハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素、臭素等)、ニトロ基等で置換されていて
もよい。

ヒドロキシ基の保護基としては、例えばメトキシメチル基、アリル (allyl) 基
、t-ブチル基、C₇₋₁₀アラルキル基 (例えば、ベンジル等)、ホルミル基、C₁₋₆
アルキルカルボニル基 (例えば、アセチル、エチルカルボニル等)、ベンゾイ
20 ル基、C₇₋₁₀アラルキルカルボニル基 (例えば、ベンジルカルボニル等)、ピラ
ニル基、フラニル基、トリアルキルシリル基等が用いられる。これらの基は、1な
いし3個のハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素、臭素等)、C₁₋₆アルキル基 (例
え、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル等)、フェ
25 ニル基、C₇₋₁₀アラルキル基 (例えば、ベンジル等)、ニトロ基等で置換されて
いてもよい。

これらの保護基の除去方法としては、自体公知またはこれに準じる方法が用いら
れるが、例えば酸、塩基、還元、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-

メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム等を使用する方法等が用いられる。

前記本発明の各反応によって化合物が遊離の状態で得られる場合には、常法に従って塩に変換してもよく、また塩として得られる場合には、常法に従って遊離体又はその他の塩に変換することもできる。
5

かくして得られる本発明の化合物（I）またはその塩は、公知の手段、例えば転溶、濃縮、溶媒抽出、分留、結晶化、再結晶、クロマトグラフィー等により反応溶媒から単離、精製することができる。

なお、本発明の化合物（I）またはその塩がジアステレオマー、コンフォーマー等として存在する場合には、所望により、通常の分離、精製手段によりそれぞれを単離することができる。また、本発明の化合物（I）またはその塩がラセミ体である場合には、通常の光学分割手段によりd体、1体に分離することができる。
10
15

本発明で用いられるソマトスタチン受容体機能調節作用を有する化合物またはそのプロドラッグはそれ自身であっても、薬理学的に許容される塩であってもよい。このような塩としては、該ソマトスタチン受容体機能調節作用を有する化合物がカルボキシル基等の酸性基を有する場合、無機塩基（例、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属、亜鉛、鉄、銅等の遷移金属等）や有機塩基（例、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N' -ジベンジルエチレンジアミンなどの有機アミン類、アルギニン、リジン、オルニチンなどの塩基性アミノ酸類等）などとの塩が挙げられる。
20
25

ソマトスタチン受容体機能調節作用を有する化合物がアミノ基等の塩基性基を有する場合、無機酸や有機酸（例、塩酸、硝酸、硫酸、磷酸、炭酸、重炭酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、フマール酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等）、アスパラギン酸、グルタミン酸などの酸性アミノ酸等との塩が挙げられる。

本発明で用いられるソマトスタチン受容体機能調節作用を有する化合物のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応によりソマトスタチン受容体機能調節作用を有する化合物に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こしてソマトスタチン受容体機能調節作用を有する化合物に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こしてソマトスタチン受容体機能調節作用を有する化合物に変化する化合物をいう。ソマトスタチン受容体機能調節作用を有する化合物のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物（例、ソマトスタチン受容体機能調節作用を有する化合物のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペニチルアミノカルボニル化、（5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など）；ソマトスタチン受容体機能調節作用を有する化合物の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物（例、ソマトスタチン受容体機能調節作用を有する化合物の水酸基がアセチル化、パルミトイ化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など）；ソマトスタチン受容体機能調節作用を有する化合物のカルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物（例、ソマトスタチン受容体機能調節作用を有する化合物）のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など）；等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によってソマトスタチン受容体機能調節作用を有する化合物から製造することができる。

また、ソマトスタチン受容体機能調節作用を有する化合物のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載

されているような、生理的条件でソマトスタチン受容体機能調節作用を有する化合物に変化するものであってもよい。

また、ソマトスタチン受容体機能調節作用を有する化合物は水和物および非水和物のいずれであってもよい。更に、ソマトスタチン受容体機能調節作用を有する化合物は同位元素（例えば、³H、¹⁴C、³⁵S、¹²⁵I等）などで標識されていてもよい。

前記のソマトスタチン受容体機能調節とは、ソマトスタチン受容体の機能を活性化または抑制することを示し、ソマトスタチン受容体の機能の活性化とはソマトスタチン受容体の伝達系を活性化することを示し、かかる作用を有する物質はソマトスタチン受容体リガンド、ソマトスタチン受容体リガンド作用剤、ソマトスタチン受容体アゴニスト、ソマトスタチン受容体のコーラクティベーター（co-activator）の作用剤などとして適用することが可能であり、ソマトスタチン受容体にリガンドが作用することにより生じるレスポンスと同様のレスポンスが得られる物質であれば何れのものであってもよい。

また、ソマトスタチン受容体機能の抑制とは、ソマトスタチン受容体の伝達系を抑制することを示し、かかる作用を有する物質は、ソマトスタチン受容体アンタゴニストなどとして適用することが可能であり、ソマトスタチン受容体にリガンドが作用することにより生じるレスポンスを抑制し得る物質であれば何れのものであってもよい。

以上のソマトスタチン受容体機能調節作用のうち、好ましくは、ソマトスタチン受容体作動作用（アゴニスト作用）である。

本発明の化合物（I）またはその塩は、毒性が低く、副作用も少なく、哺乳動物（例えば、ヒト、ウシ、ウマ、イヌ、ネコ、サル、マウス、ラット等、特にヒト）の様々な予防薬として、診断薬として、あるいは治療薬として用いることができる。本発明の化合物（I）またはその塩は、様々なホルモン、増殖因子、生理活性物質等の産生あるいは分泌を抑制あるいは調節する。ホルモンとしては、例えば成長ホルモン（G H）、甲状腺刺激ホルモン（T S H）、プロラクチン、インスリン、グルカゴン等が挙げられる。増殖因子としては、例えば I G F - 1 等が挙げられる

。生理活性物質としては、例えばバソアクティブインテスティナルポリペプチド（VIP）、ガストリン、グルカゴン様ペプチドー1、アミリン、サブスタンス-P、CGRP、CCK（コレシストキニン）、アミラーゼ等が挙げられる。また、前記「生理活性物質」にはインターロイキン類やTNF- α 等のサイトカインが含まれる。
5 また、これらの化合物はソマトスタチンが関与する様々な細胞内情報伝達系を介して作用する。これらの細胞内情報伝達系としては、アデニレートシクラーゼ、K⁺チャンネル、Ca²⁺チャンネル、蛋白質脱りん酸化、ホスホリバーゼC／イノシトール3-リン酸産生系、MAPキナーゼ、Na⁺／H⁺交換系、ホスホリバーゼA2、NF- κ B等の転写因子が関与する細胞内情報伝達系等が含まれる。また、
10 これらの化合物及びその塩はソマトスタチンが関与する直接的あるいは間接的な細胞増殖抑制作用あるいはアポトーシス作用を調節する。したがって、本発明の化合物（I）またはその塩は、これらのホルモン、増殖因子、生理活性物質等の產生あるいは分泌の異常を伴う疾患、これら細胞内情報伝達系の異常（例えば過度の亢進あるいは抑制を伴う疾患）、あるいは細胞増殖制御の異常を伴う疾患に有用である。
15 具体的には、例えば（1）先端巨大症、TSH産生腫瘍、非分泌性（非機能性）下垂体腫瘍、異所性ACTH（アドレノコルチコトロピン）産生腫瘍、髓様甲状腺癌、VIP産生腫瘍、グルカゴン産生腫瘍、ガストリン産生腫瘍、インスリノーマ、カルチノイド等の腫瘍の治療薬、（2）インスリン依存性あるいは非依存性糖尿病あるいはこれらの糖尿病に関連した種々の疾患、例えば糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、ドーン症候群、起立性低血圧症等の治療薬、（3）高インスリン血症の改善あるいは食欲の抑制等による肥満、過食症等の治療薬、（4）消化管における外分泌を抑制あるいは調節することから、例えば急性膵炎、慢性膵炎、膵臓・腸フィステル、出血性潰瘍、消化性潰瘍、胃炎、胃酸過多症等の治療薬、（5）ヘリコバクター・ピロリ菌感染に伴う様々な症状の改善剤、例えばガストリン分泌亢進の抑制剤、（6）内視鏡胆道膵管造影に伴うアミラーゼの分泌抑制剤、さらには膵臓外科手術の予後治療薬、（7）小腸の吸収能低下、分泌亢進あるいは消化管の運動能異常に起因する下痢（例えば、short bowel症候群等）、癌化学療法等の薬物に起因する下痢、先天性小腸萎縮に起因する下痢、VIP産生腫

瘍等の神経内分泌腫瘍に起因する下痢、AIDSに起因する下痢、骨髓移植等に伴う対宿主移植片反応に起因する下痢、糖尿病に起因する下痢、腹腔神経叢遮断に起因する下痢、全身性硬化症に起因する下痢及び好酸球増加症に起因する下痢等の治療薬、(8)ダンピング症候群、過敏性大腸炎、クローン病、炎症性腸疾患等の治療薬、(9)インスリンあるいはIGF-1あるいはその他の増殖因子に増殖依存性を有する種々の癌、あるいはその他の理由に起因する細胞増殖抑制の異常による腫瘍あるいは癌(例えば、甲状腺癌、大腸癌、乳癌、前立腺癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、肺腺癌、胃癌、胆管癌、肝臓癌、膀胱癌、卵巣癌、子宮癌、メラノーマ、骨肉腫、軟骨肉腫、悪性褐色細胞腫、神経芽細胞腫、脳腫瘍、胸腺腫、腎臓癌等)、白血病(例えば、好塩基性白血球の白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髓性白血病、ホジキン病、非ホジキン性リンパ腫等)等の治療薬(これらの癌に用いられる治療薬は、単独あるいは他の制癌剤、例えばタモキシフェン、LHRHアゴニスト、LHRHアンタゴニスト、インターフェロン- α 、インターフェロン- β 及びインダーフェロン- γ 、インターロイキン-2等と併用して用いることができる)、(10)肥大性心筋症、動脈硬化、心弁膜症、心筋梗塞(特に、経皮経管冠動脈形成術後の心筋梗塞)、再血管形成の予防・治療薬、(11)食道静脈瘤出血、肝硬変、末梢血管疾患の治療薬、(12)免疫系に作用する生理活性物質(例えば、サブスタンスP、タヒキニン、サイトカイン等)の分泌の抑制あるいは調節することから、例えば全身性あるいは局所性の炎症に伴う疾患、例えば、多発性動脈炎、リュウマチ性関節炎、乾せん、日焼け、湿疹、アレルギー(例えば、喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎等)等の治療薬、(13)神経調節因子の産生・分泌に影響を及ぼすことから、例えば痴呆症(例えば、アルツハイマー病、アルツハイマー型老年期痴呆、血管性・多発性痴呆等)、頭痛、片頭痛、精神分裂症、てんかん、うつ病、一般不安傷害、睡眠傷害、多発性硬化症等の治療薬、(14)鎮痛薬、(15)急性バクテリア髄膜炎、急性ウイルス脳炎、成人呼吸促迫症候群、バクテリア肺炎、重症全身性真菌感染症、結核、脊髄損傷、骨折、肝不全、肺炎、アルコール性肝炎、A型肝炎、B型肝炎、C型肝炎、AIDS感染症、ヒトパピローマウイルス感染症、インフルエンザ感染症、癌転移、多発性骨髓腫、骨軟化症、

骨粗鬆症、骨ペーチェット症、逆流性食道炎、腎炎、腎不全、敗血症、敗血症ショック、高カルシウム血症、高コレステロール血症、高グリセリド血症、高脂血症、全身性エリテマトーサス、一過性脳虚血発作、アルコール性肝炎等の治療薬、(1
6) 臓器移植、火傷、創傷、脱毛症等の治癒、(17) 眼疾患(例えば、緑内障等
5)、(18) 本化合物に直接あるいは適当なスペーサーを介して放射性物質(例え
ば、¹²⁵I、¹¹¹In等)を導入し、ソマトスタチン受容体を有する腫瘍のイメージ
ング、及び(19) 本化合物に直接あるいは適当なスペーサーを介して制癌剤を導
入し、ソマトスタチン受容体を有する腫瘍のターゲッティング等に用いることができる。

10 本発明の化合物(I)またはその塩は、原末のままでも用いられるが、通常、適
量の医薬製剤用担体とともに、常法に従って製剤化される。該「医薬製剤用担体」
としては、例えば賦形剤(例えば、炭酸カルシウム、カオリン、炭酸水素ナトリウム、乳糖、D-マンニトール、澱粉類、結晶セルロース、タルク、グラニュー糖、多孔性物質等)、結合剤(例えば、デキストリン、ゴム類、アルファ化澱粉、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、フルラン等)、増粘剤(例えば、天然ガム類、セルロース誘導体、アクリル酸誘導体等)、崩壊剤(例えば、カルボキシルメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、部分アルファ化澱粉等)、溶剤(例えば、注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油等)、分散剤(例えば、ツイーン80、HCO60、ポリエチレングリコール、カルボキシルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム等)、溶解補助剤(例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等)、懸濁化剤(例えば、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、塩化ベンザルコニウム、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシメチルセルロース等)、無痛化剤(例えば、ベンジルアルコール等)、等張化剤(例えば、塩化ナトリウム、グリセリン等)、緩衝剤(例えば、リン酸塩、酢酸塩、炭
20
25

酸塩、クエン酸塩等)、滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、澱粉、安息香酸ナトリウム等)、着色剤(例えば、タル色素、カラメル、三二酸化鉄、酸化チタン、リポフラビン類等)、矯味剤(例えば、甘味類、香料等)、安定剤(例えば、亜硫酸ナトリウム、アスコルビン酸等)及び保存剤(例えば、パラベン類、ソルビン酸等)等が用いられる。前記医薬製剤用担体を含んでいてもよい本発明の医療用の予防・治療剤は、各種疾病を予防・治療するために必要な量の本発明の化合物(I)またはその医薬的に許容される塩を含有する。本発明の化合物(I)またはその医薬的に許容される塩の本発明製剤中の含有量は、通常、製剤全体の0.1ないし100重量%である。剤型の具体例としては、例えば錠剤(糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む)、丸剤、カプセル剤(マイクロカプセルを含む)、顆粒剤、細粒剤、散剤、点滴剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤、注射剤、吸入剤、軟膏剤、座剤、トローチ剤、パップ剤等が用いられる。これらの製剤は常法(例えば、日本薬局方第12改正に記載の方法等)に従って調製される。

15 本発明中の主な製剤の製造法を以下に示すが、もちろんこれらに限定されるものではない。

(1) 錠剤

20 本発明の化合物をそのまま、または賦形剤、結合剤、崩壊剤もしくはそのほかの適当な添加剤を加えて均等に混和したものを、適当な方法で顆粒状とした後、滑沢剤等を加え、圧縮成型する。次いで、必要により、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性等の目的のために、適当なコーティング剤で剤皮を施されていてもよい。

(2) 注射剤

25 本発明の化合物の一定量を、必要により安定剤、溶解補助剤、懸濁化剤、乳化剤、緩衝剤、保存剤等を加えて、注射用水等に溶解、懸濁もしくは乳化して一定用量とする。

(3) 座剤

油脂性基剤、水溶性基剤、またはそのほかの適当な物質を基剤とし、必要ならば

乳化剤、懸濁剤等を加え、これに本発明の化合物を加え、混和して均等にした後、
適当な形状とする。

(4) カプセル剤

本件の化合物及び適当な賦形剤等の添加剤を均等に混和したもの、または適当な
方法で粒状としたもの、もしくは粒状としたものに適当なコーティング剤で剤皮を
5 施したもの、そのまままたは軽くカプセルに充填する。

本発明の医薬製剤は、低毒性で安全性が高く、優れたソマトスタチン受容体作動
作用を有するので、前記疾患の予防・治療薬として有用である。

10 前記医薬製剤における本発明の化合物の使用量は、選択される化合物、投与対象
に選ばれる動物種、その投与回数等により変化するが、広範囲にわたって有効性を
発揮する。例えば、成人の先端巨大症患者、糖尿病合併症、難治性下剤、糖尿病又
は肥満に対して、本発明の医薬製剤を経口投与する場合の一日当たりの投与量は、
本発明の化合物(I)の有効量として、通常、0.001ないし20mg/kg体重
15 重、好ましくは、0.2ないし3mg/kg体重であるが、非経口投与の場合、他
の活性成分との合剤あるいは他の医薬製剤と併用される場合は、一般にこれらの投
与量より少ない値になる。しかし、実際に投与される化合物の量は、化合物の選択
、各種製剤形態、患者の年齢、体重、性別、疾患の程度、投与経路、その投与を実
施する期間及び間隔等の状況によって決定されるものであり、医者の判断によって
20 隨時変更が可能である。

前記医薬製剤の投与経路は、種々の状況により特に制限されないが、例えば経口
あるいは非経口経路で投与することができる。ここで使用される「非経口」には、
静脈内、筋肉内、皮下、鼻腔内、直腸内、膣内及び腹腔内等への投与を含む。

前記医薬製剤の投与期間及び間隔は、種々の状況に応じて変更されるものであり
25 、医師の判断により随時判断されるものであるが、分割投与、連日投与、間歇投与
、短期大量投与、反復投与等の方法がある。例えば、経口投与の場合は、1日1ないし
数回（特に1日1ないし3回）に分割して投与することが望ましい。また、長
時間かけて点滴静注することも可能である。

本発明は、さらに下記の実施例、実験例で詳しく説明されるが、これらの例は單なる実施であって本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。参考例、実施例中の略号は次の意味を有する。

s : シングレット、d : ダブルレット、t : トリプレット、q : クワルテット、d
 d : ダブルダブルレット、dt : ダブルトリプレット、m : マルチプレット、bs :
 幅広いシングレット、J : カップリング定数、室温 : 0 ~ 30 °C

実施例 1

N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-(4-ビフェニルメチル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

(1) (4-アミノベンジル)カルバミド酸 tert-ブチルエステル

4-アミノベンジルアミン(24.3 g, 199 mmol)のテトラヒドロフラン(400 ml)の氷冷した攪拌溶液に、二炭酸ジ-tert-ブチル(43.9 g, 199 mmol)を滴下した。得られた反応混合物を0°Cで1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮して、残留物を酢酸エチルで希釈し、水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した後、残留物をヘキサンから結晶化してろ取した。(4-アミノベンジル)カルバミド酸 tert-ブチルエステル(41.9 g, 94.8 %)の結晶を得た。

融点 69-70°C。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.47(9H, s), 3.62(2H, bs), 4.19(2H, d, J=5.8Hz), 4.73(1H, bs), 6.65(2H, d, J=8.6Hz), 7.08(2H, d, J=8.6Hz).

(2) [4-(2-ニトロフェニルアミノ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル
 (4-アミノベンジル)カルバミド酸 tert-ブチルエステル(89.2 g, 401 mmol), o-フルオロニトロベンゼン(56.7 g, 401 mmol)と炭酸カリウム(55.4 g, 401 mmol)の混合物を、窒素雰囲気下140°Cで2時間攪拌した。反応混合物を冷却後、酢酸エチルで希釈し、水洗した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残

留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して [4-(2-ニトロフェニルアミノ)ベンジル]カルバミド酸 *tert*-ブチルエステルの結晶(36 g, 26 %)を得た。

融点 121-123°C

元素分析値 C₁₈H₂₁N₃O₄として

5 理論値: C, 62. 96; H, 6. 16; N, 12. 24.

実測値: C, 62. 71; H, 6. 05; N, 12. 12.

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1. 49(9H, s), 4. 34(2H, d, J=6Hz), 4. 92(1H, bs),
6. 78(1H, t, J=7. 2Hz), 7. 18-7. 37(6H, m), 8. 21(1H, d, J=8. 6Hz), 9. 47(1H, bs).

10 (3) [4-(2-アミノフェニルアミノ)ベンジル]カルバミド酸 *tert*-ブチルエステル
[4-(2-ニトロフェニルアミノ)ベンジル]カルバミド酸 *tert*-ブチルエステル(36
g, 105 mmol)のエタノール溶液に10% 炭素担持パラジウム(4 g)を添加した。得ら
れる混合物を常温常圧条件下に4時間水素添加した。触媒をろ別して、ろ液を減圧
下濃縮した。残留した固体をヘキサン-酢酸エチルから再結晶して [4-(2-アミノ
フェニルアミノ)ベンジル]カルバミド酸 *tert*-ブチルエステル(29. 5 g, 89. 9 %)
15 の結晶を得た。

融点 117-119°C

元素分析値 C₁₈H₂₃N₃O₂として

理論値: C, 68. 88; H, 7. 40; N, 13. 41.

20 実測値: C, 69. 09; H, 7. 55; N, 13. 48.

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1. 46(9H, s), 3. 78(2H, bs), 4. 21(2H, d, J=5. 4Hz), 4. 73(1H, bs),
5. 19(1H, bs), 6. 69-7. 15(8H, m).

(4) [4-[2-(4-ビフェニルメチルアミノ)フェニルアミノ]ベンジル]カルバミド酸

25 *tert*-ブチルエステル

[4-(2-アミノフェニルアミノ)ベンジル]カルバミド酸 *tert*-ブチルエステル
(29. 5 g, 94. 1 mmol), 4-フェニルベンズアルデヒドのエタノール溶液(500 ml)に酢
酸(5. 4 ml, 94 mmol)を添加した。得られた混合物を0°Cで30分攪拌した後、シアノ

水素化ホウ素ナトリウム(7.1 g, 117 mmol)を添加した。その後、0°Cで1時間、室温で30分攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して[4-[2-(4-ビフェニルメチルアミノ)フェニルアミノ]ベンジル]カルバミド酸 *tert*-ブチルエステル(40.5 g, 90 %)の油状物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.45(9H, s), 4.21(2H, d, J=5.4Hz), 4.39(2H, s), 4.75(1H, bs), 5.12(1H, bs), 6.68-7.59(16H, m).

(5) 5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-*tert*-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン

[4-[2-(4-ビフェニルメチルアミノ)フェニルアミノ]ベンジル]カルバミド酸 *tert*-ブチルエステル(40.5 g, 84.4 mmol)のテトラヒドロフラン(500 ml)の氷冷した攪拌溶液に炭酸カリウム(14.0 g, 101 mmol)を添加した。次いでマロニルジクロリド(14.1 g, 101 mmol)のテトラヒドロフラン溶液(50 ml)を滴下した。得られた混合物を0°Cで1時間、その後室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-*tert*-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン(5.9 g, 13 %)の結晶を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.46(9H, s), 3.54(2H, s), 4.32(2H, d, J=5.8Hz), 4.95(1H, bs), 6.89-7.34(8H, m), 9.27(1H, bs).

(6) 5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-*tert*-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸メチルエステル

5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-*tert*-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン(5.9 g, 10.8 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(120 ml)の攪拌溶液に60%油性水素化ナトリウ

ム(1.3 g, 32.4 mmol)を添加した。室温で5分攪拌後、プロモ酢酸メチル(2.0 ml, 21.6 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で1時間攪拌後、2時間かけて少量ずつ60% 油性水素化ナトリウム(1.3 g, 32.4 mmol)とプロモ酢酸メチル(3.1 ml, 32.4 mmol)を添加した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 メチルエステル(5.6 g, 84 %)の非結晶性固体を得た。

5 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.44 (9H, s), 3.18 (2H, dd, J=1.6Hz, 7Hz), 3.71 (3H, s),
10 3.96 (1H, t, J=7Hz), 4.22 (2H, d, J=5.6Hz), 4.74 (1H, bs), 4.78 (1H, d, J=14.8Hz),
 5.84 (1H, d, J=14.8Hz), 6.60-7.59 (17H, m).

(7) 5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 5-
15 (4-ビフェニルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 メチルエ
 スチル(5.6 g, 9.0 mmol)のテトラヒドロフラン(50 ml)とメタノール(150 ml)の攪
 20 拌溶液に1規定 水酸化ナトリウム水溶液(40 ml, 40 mmol)を添加した。得られた混
 合物を60°Cで2時間攪拌した。反応液を冷却後、水と硫酸水素カリウム(5.4 g,
 40mmol)を添加した。酢酸エチルで抽出して、水洗した後、無水硫酸マグネシウム
 で乾燥した。減圧下濃縮して、5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカル
 ボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベン
 ゾジアゼピン-3-酢酸(3.5 g, 64 %)の非結晶性固体を得た。

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.44 (9H, s), 3.21 (2H, d, J=7Hz), 3.92 (2H, t, J=7Hz), 4.21 (2H,
 d, J=5.6Hz), 4.76 (1H, bs), 4.78 (1H, d, J=14.6Hz), 5.82 (1H, d, J=14.6Hz),
 6.60-7.59 (17H, m).

(8) N-(2-フルオロベンジル)-5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカル

ボニルアミノメチルフェニル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド

5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸(0.13 g, 0.22 mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(1 ml)の氷冷した攪拌溶液に、2-フルオロベンジルアミン(0.028 ml, 0.24 mmol), シアノリン酸ジエチル(0.04 ml, 0.26 mmol), トリエチルアミン(0.037 ml, 0.26 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で48時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して N-(2-フルオロベンジル)-5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド(135 mg, 86 %)の非結晶性固体を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.44(9H, s), 3.03(2H, d, J=7.0Hz), 4.07(2H, d, J=7.0Hz), 4.22(2H, d, J=5.8Hz), 4.40-4.61(2H, m), 4.71(1H, bs), 4.77(1H, d, J=14.6Hz), 5.82(1H, d, J=14.6Hz), 6.31(1H, t, J=5.8Hz), 6.59-7.59(21H, m).

(9) N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-(4-ビフェニルメチル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

N-(2-フルオロベンジル)-5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド(165 mg, 0.23 mmol)の酢酸エチル(1 ml)の攪拌溶液に、4N 塩化水素酢酸エチル溶液(1 ml)を加えた。得られた混合物を室温で30分間攪拌した後、減圧下濃縮した。N-(2-フルオロベンジル)-5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩(140 mg, 93 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 C₃₈H₃₄N₄O₃ClF·2H₂O として

理論値: C, 66.61; H, 5.59; N, 8.18.

実測値: C, 66.37; H, 5.66; N, 7.93.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 2.914(2H, t, J=7.0Hz), 3.92-3.99(3H, m), 4.30(2H, d, J=5.4Hz), 5.04(1H, d, J=15.2Hz), 5.66(1H, d, J=15.2Hz), 6.78-7.86(21H, m), 8.41(3H, bs), 8.63(1H, t, J=6.2Hz).

5 実施例2, 3は実施例1の(7)より同様にして合成した。

実施例2

N-(2-クロロベンジル)-5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-
10 2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド

塩酸塩

(1) N-(2-クロロベンジル)-5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド

15 5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸(0.2g, 0.33 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(2 ml)の氷冷した攪拌溶液に、0-クロロベンジルアミン(51 mg, 0.36 mmol), シアノリン酸ジエチル(0.060 ml, 0.4mmol), トリエチルアミン(0.055 ml, 0.4mmol)を添加した。得られた混合物を室温で12時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残留物をジエチルエーテルから固形化して N-(2-クロロベンジル)-5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド(150 mg, 65 %)の非結晶性固体を得た。

25 ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.44(9H, s), 3.04(2H, d, J=6.6Hz), 4.07(1H, t, J=6.6Hz), 4.21(2H, d, J=5.8Hz), 4.45-4.56(2H, m), 4.73(1H, bs), 4.77(1H, d, J=14.6Hz), 5.81(1H, d, J=14.6Hz), 6.41(1H, t, J=5Hz), 6.57(2H, d, J=8.4Hz), 6.80(1H, d, J=8.4Hz), 7.04-7.55(18H, m).

(2) N-(2-クロロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-(4-ビフェニルメチル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド

ド 塩酸塩

5 N-(2-クロロベンジル)-5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジ
アルアミノメチルフェニル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジ
4N 塩化水素酢酸エチル溶液(1 ml)の攪拌溶液に、
アゼピン-3-アセトアミド(160 mg, 0.22 mmol)の酢酸エチル(1 ml)の攪拌溶液に、
10 アゼピン-3-アセトアミド(160 mg, 0.22 mmol)の酢酸エチル(1 ml)を加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌
した後、減圧下濃縮した。残留物をエチルエーテルから固形化して N-(2-クロロ
ベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-(4-ビフェニルメチル)-2, 4-ジオキソ-
15 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩(140
mg, 97 %)の非結晶性固体を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 2.65-2.84(2H, m), 3.71-3.80(2H, m), 4.11(2H, d, J=5.8Hz),
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 2.65-2.84(2H, m), 3.71-3.80(2H, m), 4.11(2H, d, J=5.8Hz),
4.84(1H, d, J=15.4Hz), 5.44(1H, d, J=15.4Hz), 6.56-7.44(20H, m), 7.62(1H, d,
15 J=7.8Hz), 8.14(3H, bs), 8.47(1H, t, J=6.2Hz).

実施例3

N-(2-メトキシベンジル)-5-(4-ビフェニルメチル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

20 (1) N-(2-メトキシベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトア
ミド

25 5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸(0.2 g,
0.33 mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(2 ml)の氷冷した攪拌溶液に、0-メトキシ
ベンジルアミン(50 mg, 0.36 mmol), シアノリン酸ジエチル(0.060 ml, 0.4 mmol),
トリエチルアミン(0.055 ml, 0.4 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で12時

間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残留物をジエチルエーテルから固体化して N-(2-メトキシベンジル)-5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド(145 mg, 61 %)の非結晶性固体を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.44(9H, s), 2.99(2H, d, J=6.6Hz), 3.86(3H, s), 4.06(1H, t, J=6.6Hz), 4.21(2H, d, J=6.6Hz), 4.39-4.47(2H, m), 4.71(1H, bs), 4.74(1H, d, J=15.2Hz), 5.82(1H, d, J=15.2Hz), 6.41(1H, t, J=5Hz), 6.56(2H, d, J=8.4Hz), 6.77-7.40(19H, m).

(2) N-(2-メトキシベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-(4-ビフェニルメチル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩
 N-(2-メトキシベンジル)-5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド(145 mg, 0.21 mmol)の酢酸エチル(1 ml)の攪拌溶液に、4規定の塩化水素酢酸エチル溶液(1 ml)を加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残留物をエチルエーテルから固体化して N-(2-メトキシベンジル)-5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩(130 mg, 98 %)の非結晶性固体を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 2.89-2.96(2H, m), 3.81(3H, s), 3.96-4.06(3H, m), 4.13-4.31(3H, m), 5.05(1H, d, J=15Hz), 5.67(1H, d, J=15Hz), 6.77-7.68(20H, m), 7.85(1H, d, J=8.4Hz), 8.30(3H, bs), 8.46(1H, t, J=5.0Hz).

25

実施例4

N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-(フェニルカルバモイアルメチル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-ア

セトアミド 塩酸塩

(1) N-[2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニルアミノ]フェニル]マロナミド酸 エチルエステル

[4-(2-アミノフェニルアミノ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル (5.00 g, 16.0 mmol) のテトラヒドロフラン (100 ml) の氷冷した攪拌溶液にトリエチルアミン (2.45 ml, 17.6 mmol) およびエチルマロニルクロリド (2.25 ml, 17.6 mmol) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液を添加した。得られた混合物を0°Cで1時間攪拌した後、トリエチルアミン (0.446 ml, 3.20 mmol) およびエチルマロニルクロリド (0.410 ml, 3.20 mmol) のテトラヒドロフラン (1 ml) 溶液を追加した。反応液を0°Cで10分間攪拌した後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-[2-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニルアミノ]フェニルマロナミド酸 エチルエステル (3.70 g, 98.0 %) の油状物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.27 (3H, t, J=6.8Hz), 1.46 (9H, s), 3.45 (2H, s), 4.17 (2H, q, J=6.8Hz), 4.21 (2H, d, J=4.4Hz), 4.75 (1H, bs), 5.84 (1H, bs), 6.81 (2H, d, J=8.4Hz), 7.05-7.31 (5H, m), 7.77 (1H, d, J=7.0Hz), 9.20 (1H, bs).

(2) N-[2-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニルアミノ]フェニルマロナミド酸

N-[2-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニルアミノ]フェニルマロナミド酸 エチルエステル (6.60 g, 15.4 mmol) のテトラヒドロフラン (30 ml) とメタノール (90 ml) の氷冷した攪拌溶液に1規定 水酸化ナトリウム水溶液 (33 ml, 33 mmol) を添加した。得られた混合物を0°Cで10分間、室温で3時間攪拌した。反応液に水を加えて、ジイソプロピルエーテルで洗浄した。硫酸水素カリウム (4.49 g, 33 mmol) を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、N-[2-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニルアミノ]フェニルマロナミド酸 (5.98 g, 97.2 %) の油状物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.45 (9H, s), 3.36 (2H, s), 4.16 (2H, d, J=5.8Hz), 5.03 (1H, bs), 6.60 (1H, bs), 6.70 (2H, d, J=8.4Hz), 7.01-7.25 (5H, m), 7.78 (1H, d, J=7.4Hz), 9.04 (1H, bs).

5 (3) 1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-
2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン
N-[2-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニルアミノ]フェニルマロ
ナミド酸 (5.88 g, 14.7 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (250 ml) の氷冷した攪
10 担溶液に4-ジメチルアミノピリジン (1.80 g, 14.7 mmol) と塩酸 1-エチル-3-(3-
ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (8.47 g, 44.2 mmol) を添加した。得られ
た混合物を0℃で15分間、室温で18時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチ
15 ルで抽出した。抽出液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄した
後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して 1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル
フェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン (6.11
g, 58.2 %) の油状物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.46 (9H, s), 3.54 (2H, s), 4.33 (2H, d, J=6.2Hz), 4.93 (1H, t,
J=6.2Hz), 6.90-7.52 (8H, m), 8.93 (1H, bs).

20 (4) 1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-5-(メトキシカルボニ
ルメチル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン
1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-
テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン (2.0 g, 5.2 mmol) のアセトニトリル (100
ml) の攪拌懸濁液にベンジルトリエチルアンモニウム クロリド (0.56 g, 2.4
mmol), 粉末状炭酸カリウム (1.8 g, 13 mmol) とプロモ酢酸メチル (0.83 ml, 8.7
mmol) を添加した。反応混合物を90℃で1.5時間攪拌後、反応液を冷却して不溶物
25 をろ別した。ろ液を減圧下濃縮して残留物に水に加えた後、酢酸エチルで抽出し
た。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残
た。

留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して 1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-5-(メトキシカルボニルメチル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン(1.4 g, 62 %)の油状物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.46(9H, s), 3.53(1H, d, J=12.0Hz), 3.61(1H, d, J=12.0Hz),
5 3.78(3H, s), 4.32(2H, d, J=6.0Hz), 4.61(1H, d, J=17.2Hz), 4.80(1H, d,
J=17.2Hz), 4.86(1H, bs), 6.95(1H, d, J=8.2Hz), 7.11-7.36(7H, m).

(5) 1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-5-(メトキシカルボニルメチル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-酢

10 酸 ベンジルエステル

1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-5-(メトキシカルボニルメチル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン(2.0 g, 4.7 mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(20 ml)の攪拌溶液に60% 油性水素化ナトリウム(410 mg, 10 mmol)を添加した。室温で10分攪拌後、プロモ酢酸ベンジル(0.89 ml, 5.6 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で10分間攪拌後、反応液を氷水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して 1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-5-(メトキシカルボニルメチル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 ベンジルエステル(1.3 g, 46 %)の油状物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.46(9H, s), 3.05-3.33(2H, m), 3.74(3H, s), 3.99(1H, t,
J=7.4Hz), 4.32(1H, d, J=5.8Hz), 4.53(2H, d, J=17.6Hz), 4.84(1H, bs), 4.88(1H,
d, J=17.6Hz), 5.09(1H, d, J=12.6Hz), 5.16(1H, d, J=12.6Hz), 6.97(1H, d,
J=8.0Hz), 7.11-7.33(12H, m).

25

(6) 1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-5-(メトキシカルボニルメチル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸

1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-5-(メトキシカルボニルメチル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸ベンジルエステル(1.3 g, 2.1 mmol)のメタノール(30 ml)の攪拌懸濁液に5% 炭素担持パラジウム(0.13 g)を添加した。得られた混合物を常温常圧条件下に1時間水素添加した。触媒をろ別して、ろ液を減圧下濃縮した。1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-5-(メトキシカルボニルメチル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸(1.1 g, 98 %)の油状物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.45(9H, s), 3.01-3.32(2H, m), 3.74(3H, s), 3.93(1H, t, J=7.0Hz), 4.31(2H, bs), 4.56(1H, d, J=17.2Hz), 4.88(1H, d, J=17.2Hz), 4.93(1H, bs), 6.99(1H, d, J=8.0Hz), 7.13-7.36(7H, m).

(7) N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-5-(メトキシカルボニルメチル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド

1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-5-(メトキシカルボニルメチル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸(1.1 g, 2.11 mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(20 ml)の氷冷した攪拌溶液に、2-フルオロベンジルアミン(0.29 ml, 2.5 mmol), シアノリン酸ジエチル(0.41 ml, 2.7 mmol), トリエチルアミン(0.382 ml, 2.74 mmol)を添加した。得られた混合物を0°Cで1時間、室温で12時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残留物をジエチルエーテルから固形化してN-(2-フルオロベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-5-(メトキシカルボニルメチル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド(960 mg, 73.3 %)の非結晶性固体を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.46(9H, s), 2.86-3.11(2H, m), 3.73(3H, s), 4.07(1H, t, J=7.0Hz), 4.32(2H, d, J=5.6Hz), 4.74(2H, t, J=5.2Hz), 4.72(1H, d, J=17.2Hz),

4.87(1H, bs), 4.90(1H, d, J=17.2Hz), 6.29(1H, bs), 6.94-7.33(12H, m).

(8) N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-5-(カルボニキシメチル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド

5 N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-5-(メトキシカルボニルメチル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド(0.71 g, 1.15 mmol)のテトラヒドロフラン(10 ml)とメタノール(10 ml)の攪拌溶液に規定 水酸化ナトリウム水溶液(2.3 ml, 2.3 mmol)を添加した。得られた混合物を60°Cで2時間攪拌した。反応液を冷却後、水と硫酸水素カリウム(0.313 g, 2.30 mmol)を添加した。酢酸エチルで抽出して、水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮してN-(2-フルオロベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-5-(カルボニキシメチル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド(0.69 g, 99.3 %)の油状物を得た。

10 15 ¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.44(9H, s), 2.84(1H, dd, J=5.8, 15.0Hz), 3.05(1H, dd, J=7.6, 15.0Hz), 4.04(2H, dd, J=5.8, 7.6Hz), 4.18(2H, bs), 4.31-4.57(3H, m), 4.97(1H, d, J=17.2Hz), 5.39(1H, bs), 6.55(1H, bs), 6.74-7.42(17H, m).

(9) N-(2-フルオロベンジル)-5-(フェニルカルバモイルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド

20 N-(2-フルオロベンジル)-5-(カルボニキシメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド(200 mg, 0.331 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(2 ml)の攪拌溶液に、アニリン(0.0603 ml, 0.662 mmol), 4-ジメチルアミノピリジン(4.0 mg, 0.0331 mmol)と塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(95.2 mg, 0.497 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で24時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄した。

ウム水溶液、水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をジエチルエーテルから固形化してN-(2-フルオロベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-5-(フェニルカルバモイルメチル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド(168 mg, 74.7 %)の非結晶性固体を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.46(9H, bs), 2.93-3.19(2H, m), 4.12(1H, t, J=7.2Hz), 4.23(2H, d, J=5.8Hz), 4.37(1H, d, J=15.4Hz), 4.41-4.58(2H, m), 4.75(1H, bs), 4.85(1H, d, J=15.4Hz), 6.35(1H, t, J=6.6Hz), 6.92-7.55(17H, m).

(10) N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-(フェニルカルバモイルメチル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-5-(フェニルカルバモイルメチル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド(128 mg, 0.29 mmol)の酢酸エチル(1 ml)の攪拌溶液に、4規定の塩化水素酢酸エチル溶液(1 ml)を加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残留物をエチルエーテルから結晶化して N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-(フェニルカルバモイルメチル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩(110 mg, 94 %)の結晶を得た。

融点212-215°C

元素分析値 C₃₃H₃₁N₅O₄ClF·2H₂O として

理論値: C, 60.78; H, 5.41; N, 10.74.

実測値: C, 60.73; H, 5.48; N, 10.79.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 2.86(2H, d, J=6.8Hz), 3.94(1H, t, J=6.8Hz), 4.07(2H, bs), 4.28(2H, d, J=5.2Hz), 4.72(1H, d, J=16.2Hz), 5.07(1H, d, J=16.2Hz), 6.90(1H, d, J=8.0Hz), 7.02-7.68(16H, m), 8.39(3H, bs), 8.60(1H, t, J=5.2Hz).

実施例5

N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-(4-ベンゾイルアミノベンジル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

- 5 (1) 5-(4-ニトロベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン
 1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン(1.8 g, 4.7 mmol)のアセトニトリル(100 ml)の攪拌懸濁液にベンジルトリエチルアンモニウム クロリド(0.5 g, 2.2 mmol), 粉末状炭酸カリウム(1.6 g, 11.8 mmol)と4-ニトロベンジルクロリド(1.4 g, 7.9 mmol)を添加した。反応混合物を90°Cで2時間攪拌後、反応液を冷却して不溶物をろ別した。ろ液を減圧下濃縮して残留物に水に加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して 1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-5-(4-ニトロベンジル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン(1.9 g, 79 %)の油状物を得た。
¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.47(9H, s), 3.60(2H, s), 4.30(2H, d, J=6.2Hz), 4.89(1H, bs), 4.93(1H, d, J=15.4Hz), 5.77(1H, d, J=15.4Hz), 6.82(2H, d, J=8.4Hz), 6.89(2H, d, J=8.2Hz), 7.08-7.42(7H, m), 8.14(2H, d, J=8.8Hz).

- 20 (2) 5-(4-アミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン
 1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-5-(4-ニトロベンジル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン(1.7 g, 3.2 mmol)のメタノール(50 ml)の攪拌懸濁液に5% 炭素担持パラジウム(0.2 g)を添加した。得られた混合物を常温常圧条件下に1時間水素添加した。触媒をろ別して、ろ液を減圧下濃縮した。 5-(4-アミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼ

ピン(1.2 g, 79 %)の油状物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.46(9H, s), 3.50(2H, d, J=5.6Hz), 3.70(2H, bs), 4.26(2H, d, J=5.8Hz), 4.53(1H, d, J=14.6Hz), 4.83(1H, bs), 5.75(1H, d, J=14.6Hz), 6.51(2H, d, J=8.4Hz), 6.67(2H, d, J=8.4Hz), 6.81(1H, d, J=8.0Hz), 6.94(2H, d, J=8.4Hz), 7.06(1H, t, J=8.0Hz), 7.17-7.28(3H, m), 7.48(1H, d, J=8.2Hz).

(3) 5-[4-(ベンジリデンアミノ)ベンジル]-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン
5-(4-アミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-

10 2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン(1.1 g, 2.3 mmol)のメタノール(20 ml)の攪拌溶液にベンズアルデヒド(0.46 ml, 4.5 mmol)と酢酸(0.013 ml, 0.23 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。反応液にジエチルエーテルを加えて析出した沈殿をろ取した。5-[4-(ベンジリデンアミノ)ベンジル]-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン(1.1 g, 81 %)の固体を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.43(9H, s), 3.57(2H, s), 4.25(2H, d, J=6.2Hz), 4.76(1H, d, J=15.2Hz), 4.79(1H, bs), 5.82(1H, d, J=15.2Hz), 6.77-7.92(17H, m), 8.41(1H, bs).

20

(4) 5-[4-(ベンジリデンアミノ)ベンジル]-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸メチルエステル

25 5-[4-(ベンジリデンアミノ)ベンジル]-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン(1.1 g, 1.8 mmol)のジメチルホルムアミド(10 ml)の攪拌溶液に60% 油性水素化ナトリウム(160 mg, 4.0 mmol)を添加した。室温で10分攪拌後、プロモ酢酸メチル(0.21 ml, 2.2 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で10分間攪拌後、反応液

を氷水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残留物を酢酸エチル-ジエチルエーテル-ジイソプロピルエーテルから固形化して 5-[4-(ベンジリデンアミノ)ベンジル]-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 メチルエステル(0. 57 g, 48 %)の非結晶性固体を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1. 42 (9H, s), 3. 17 (2H, d, J=7. 2Hz), 3. 70 (3H, s), 3. 96 (1H, t, J=7. 2Hz), 4. 24 (2H, d, J=5. 8Hz), 4. 79 (1H, d, J=14. 6Hz), 4. 83 (1H, bs), 5. 78 (1H, d, J=14. 6Hz), 6. 73 (2H, d, J=8. 4Hz), 6. 85 (1H, d, J=8. 0Hz), 7. 07-7. 91 (14H, m), 8. 40 (1H, bs).

(5) 5-(4-アミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 メチルエステル

5-[4-(ベンジリデンアミノ)ベンジル]-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 メチルエステル(0. 46 g, 0. 71 mmol)のメタノール(8 ml)の攪拌溶液に1規定 塩酸(0. 71 ml, 0. 71 mmol)を添加した。室温で1時間攪拌後、1規定 水酸化ナトリウム水溶液(0. 71 ml, 0. 71 mmol)を添加した。反応液を酢酸エチルで抽出して抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残留物をジイソプロピルエーテルから固形化して 5-(4-アミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 メチルエステル(0. 34 g, 86 %)の非結晶性固体を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1. 46 (9H, s), 3. 14 (2H, d, J=7. 0Hz), 3. 64 (2H, bs), 3. 69 (3H, s), 3. 91 (1H, t, J=7. 0Hz), 4. 26 (2H, d, J=5. 4Hz), 4. 56 (1H, d, J=14. 4Hz), 4. 83 (1H, bs), 5. 74 (1H, d, J=14. 4Hz), 6. 50 (2H, d, J=8. 4Hz), 6. 62 (1H, d, J=8. 4Hz), 6. 84 (1H, d, J=6. 6Hz), 6. 91 (2H, d, J=8. 4Hz), 7. 06-7. 31 (4H, m),

7.52(1H, d, J=8.4Hz).

(6) 5-(4-ベンゾイルアミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 メチルエステル

5 5-(4-アミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 メチルエステル(0.15 mg, 0.27 mmol)のテトラヒドロフラン(3 ml)の攪拌溶液にトリエチルアミン(0.049 ml, 0.35 mmol)とベンゾイルクロリド(0.041 ml, 0.35 mmol)を添加した。反応混合物を室温で30分間攪拌後、反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残10 留物をジイソプロピルエーテルから固形化して 5-(4-ベンゾイルアミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 メチルエステル(170 mg, 96 %)の非結晶性固体を得た。

15 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.41(9H, s), 3.15(2H, d, J=6.6Hz), 3.69(3H, s), 3.95(1H, t, J=6.6Hz), 4.20(2H, d, J=5.6Hz), 4.73(1H, d, J=15.0Hz), 4.93(1H, bs), 5.75(1H, d, J=15.0Hz), 6.69(2H, d, J=8.4Hz), 6.86(1H, d, J=8.2Hz), 7.08-7.52(12H, m), 7.89(2H, d, J=6.2Hz), 8.07(1H, bs).

20 (7) 5-(4-ベンゾイルアミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸

25 5-(4-ベンゾイルアミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 メチルエステル(170 mg, 0.26 mmol)のテトラヒドロフラン(3 ml)とメタノール(3 ml)の攪拌溶液に1規定 水酸化ナトリウム水溶液(0.51 ml, 0.51 mmol)を添加した。得られた混合物を60°Cで2.5時間攪拌した。反応液を冷却後、水と硫酸水素カリウム(70 mg, 0.51 mmol)を添加した。酢酸エチルで抽出して、水洗した後、無

水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、5-(4-ベンゾイルアミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸(160 mg, 96 %)の非結晶性固体を得た。

5 ¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.45(9H, s), 3.10(1H, dd, J=7.8, 17.4Hz), 3.28(1H, dd, J=7.8, 17.4Hz), 3.97(1H, t, J=7.8Hz), 4.24(1H, bs), 4.86(1H, d, J=15.4Hz), 5.02(1H, bs), 5.39(1H, d, J=15.4Hz), 6.78(2H, d, J=8.4Hz), 6.89(1H, d, J=8.2Hz), 7.03-7.54(12H, m), 7.87(2H, d, J=6.6Hz), 8.42(1H, bs).

10 (8) N-(2-フルオロベンジル)-5-(4-ベンゾイルアミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド

15 5-(4-ベンゾイルアミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸(160 mg, 0.25 mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(2 ml)の氷冷した攪拌溶液に、2-フルオロベンジルアミン(0.044 ml, 0.30 mmol), シアノリン酸ジエチル(0.48 ml, 0.32 mmol), トリエチルアミン(0.045 ml, 0.32 mmol)を添加した。得られた混合物を0℃で30分間、室温で12時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残留物をジエチルエーテルから固形化してN-(2-フルオロベンジル)-5-(4-ベンゾイルアミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド(133 mg, 71 %)の非結晶性固体を得た。

20 ¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.40(9H, s), 2.97(2H, d, J=7.0Hz), 4.04(1H, t, J=7.0Hz), 4.21(2H, bs), 4.40-4.59(2H, m), 4.68(1H, d, J=14.0Hz), 4.97(1H, bs), 5.75(1H, d, J=14.0Hz), 6.42(1H, bs), 6.61(2H, d, J=7.8Hz), 6.82(1H, d, J=8.2Hz), 7.00-7.58(16H, m), 7.87(2H, d, J=7.8Hz), 8.11(1H, bs).

(9) N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-(4-ベンゾイルアミノベンジル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

N-(2-フルオロベンジル)-5-(4-ベンゾイルアミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド (130 mg, 0.17 mmol) の酢酸エチル(1 ml) の攪拌溶液に、4規定の塩化水素酢酸エチル溶液(1 ml) を加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残留物をエチルエーテルから固形化して N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-(4-ベンゾイルアミノベンジル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩(110 mg, 97 %) の非結晶性固体を得た。

元素分析値 C₃₉H₃₅N₅O₄ClF·H₂O として

理論値: C, 65. 96; H, 5. 25; N, 9. 86.

実測値: C, 65. 71; H, 5. 36; N, 9. 66.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2. 78-3. 02 (2H, m), 3. 93 (1H, t, J=6. 8Hz), 3. 99 (2H, d, J=5. 6Hz), 4. 30 (2H, d, J=5. 8Hz), 4. 94 (1H, d, J=15. 4Hz), 5. 59 (1H, d, J=15. 4Hz), 6. 78-7. 80 (19H, m), 7. 98 (2H, d, J=6. 2Hz), 8. 37 (3H, bs), 8. 62 (1H, t, J=5. 8Hz), 10. 34 (1H, bs).

20 実施例6

N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-(4-メタンスルホニルアミノベンジル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

(1) 1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-5-(4-メタンスルホニルアミノベンジル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 メチルエステル

5-(4-アミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 メチルエ

ステル(0.15 mg, 0.27 mmol)のテトラヒドロフラン(3 ml)の搅拌溶液にトリエチルアミン(0.049 ml, 0.35 mmol)とメタンスルホニルクロリド(0.027 ml, 0.35 mmol)を添加した。反応混合物を室温で1時間搅拌後、ジメチルアミノピリジン(43 mg, 0.35 mmol), トリエチルアミン(0.049 ml, 0.35 mmol)とメタンスルホニルクロリド(0.027 ml, 0.35 mmol)を添加した。得られた混合物を更に室温で1時間搅拌した。

反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して 1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-5-(4-メタンスルホニルアミノベンジル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 メチルエステル(75 mg, 44 %)の油状物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.45(9H, s), 2.91(3H, s), 3.19(2H, d, J=7.0Hz), 3.69(3H, s), 3.94(1H, t, J=7.0Hz), 4.22(2H, d, J=5.8Hz), 4.65(1H, d, J=14.8Hz), 5.38(1H, bs), 5.75(1H, d, J=14.8Hz), 6.57(2H, d, J=8.2Hz), 6.85-7.34(9H, m), 7.52(1H, d, J=8.2Hz), 7.61(1H, bs).

15

(2) 1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-5-(4-メタンスルホニルアミノベンジル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸

1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-5-(4-メタンスルホニルアミノベンジル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 メチルエステル(75 mg, 0.12 mmol)のテトラヒドロフラン(2 ml)とメタノール(2 ml)の搅拌溶液に1規定 水酸化ナトリウム水溶液(0.47 ml, 0.47 mmol)を添加した。得られた混合物を60℃で2時間搅拌した。反応液を冷却後、水と硫酸水素カリウム(64 mg, 0.47 mmol)を添加した。酢酸エチルで抽出して、水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-5-(4-メタンスルホニルアミノベンジル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸(63 mg, 98 %)の結晶を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.40 (9H, s), 2.77-2.89 (2H, m), 2.94 (3H, s), 3.78 (1H, t, J=7.0Hz), 4.10 (2H, d, J=6.0Hz), 4.92 (1H, d, J=15.0Hz), 5.52 (1H, d, J=15.0Hz), 6.65-7.38 (11H, m), 7.75 (1H, d, J=8.2Hz), 9.65 (1H, bs), 9.74 (1H, bs).

5 (3) N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-5-(4-メタンスルホニルアミノベンジル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド

10 1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-5-(4-メタンスルホニルアミノベンジル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 (60 mg, 0.096 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (2 ml) の氷冷した攪拌溶液に、2-フルオロベンジルアミン (0.013 ml, 0.12 mmol), シアノリン酸ジエチル (0.019 ml, 0.13 mmol), トリエチルアミン (0.017 ml, 0.13 mmol) を添加した。得られた混合物を0°Cで1時間、室温で12時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残留物をジエチルエーテルから固形化してN-(2-フルオロベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-5-(4-メタンスルホニルアミノベンジル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド (38 mg, 54 %) の非結晶性固体を得た。

15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.44 (9H, s), 2.82 (3H, s), 2.98-3.11 (2H, m), 4.10 (1H, t, J=6.6Hz), 4.27 (2H, bs), 4.38-4.54 (4H, m), 5.71 (1H, bs), 5.83 (1H, d, J=14.4Hz), 5.71 (1H, bs), 5.83 (1H, d, J=14.4Hz), 6.3 (2H, d, J=7.0Hz), 6.78-7.35 (13H, m), 7.54 (2H, d, J=7.4Hz), 7.84 (1H, bs).

20 (4) N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-(4-メタンスルホニルアミノベンジル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-5-(4-メタンスルホニルアミノベンジル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-

1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド(38 mg, 0.06 mmol)の酢酸エチル(1 ml)の攪拌溶液に、4規定の塩化水素酢酸エチル溶液(1 ml)を加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残留物をエチルエーテルから固形化して N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-(4-メタンスルホニルアミノベンジル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩(30 mg, 76 %)の非結晶性固体を得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 2.85-2.92(2H, m), 2.96(3H, s), 3.92(1H, t, J=7.2Hz), 4.04(2H, d, J=7.2Hz), 4.29(1H, d, J=6.0Hz), 4.93(1H, d, J=14.8Hz), 5.54(1H, d, J=14.8Hz), 6.75-7.48(15H, m), 7.77(1H, d, J=7.8Hz), 8.30(3H, bs), 8.61(1H, t, J=6.0Hz), 9.77(1H, bs).

実施例7

N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-[2-(4-ビフェニル)エチル]-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

(1) N-メチル-N-メトキシ-4-ビフェニルアセトアミド

4-ビフェニル酢酸(4.9 g, 15.6 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(140 ml)溶液にN,O-ジメチルヒドロキシアミン 塩酸塩(6.2 g, 64 mmol), トリエチルアミン(8.9 ml, 64 mmol)と塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(13.5 g, 70 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で3時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をジイソプロピルエーテルから固形化して N-メチル-N-メトキシ-4-ビフェニルアセトアミド(7.6 g, 48 %)の非結晶性固体を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 3.21(3H, s), 3.65(3H, s), 3.82(2H, s), 7.26-7.61(9H, m). (2)

(2) 4-ビフェニルアセトアルデヒド

N-メチル-N-メトキシ-4-ビフェニルアセトアミド(5.0 g, 20.5 mmol)のテトラヒドロフラン(100 ml)溶液に-70~-60℃で1M 水素化ジイソプロピルアルミニウム

のトルエン溶液(25.5 ml, 25.5 mmol)を滴下した。その温度で30分間攪拌した後、反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を1規定 塩酸、水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、4-ビフェニルアセトアルデヒド(4 g, 100%)の油状物を得た。

5 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 3.74(2H, d, J=2.2Hz), 7.12-7.62(9H, m), 9.80(1H, t, J=2.2Hz).

(3) [4-[2-[2-(4-ビフェニル)エチルアミノ]フェニルアミノ]ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル

10 [4-(2-アミノフェニルアミノ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(4.9 g, 15.6 mmol), 4-ビフェニルアセトアルデヒドのメタノール溶液(125 ml)に酢酸(1.8 ml, 31 mmol)とシアノ水素化ホウ素ナトリウム(1.2 g, 19.5 mmol)を添加した。その後、60°Cで1時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をジイソプロピルエーテルから固形化して[4-[2-[2-(4-ビフェニル)エチルアミノ]フェニルアミノ]ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(3.2 g, 42%)の固体を得た。

15 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.45(9H, s), 2.92(2H, t, J=7.0Hz), 3.43(2H, t, J=7.0Hz),
4.17(2H, d, J=5.6Hz), 4.19(1H, s), 4.77(1H, bs), 4.99(1H, bs), 6.60-7.58(17H, m).

(4) N-[2-(4-ビフェニル)エチル]-N-[2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニルアミノ]フェニル]マロナミド酸 エチルエステル

20 [3-[2-[2-(4-ビフェニル)エチルアミノ]フェニルアミノ]ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(3.0 g, 6.1 mmol)のテトラヒドロフラン(50 ml)の氷冷した攪拌溶液にトリエチルアミン(0.93 ml, 6.7 mmol)およびエチルマロニルクロリド(0.86 ml, 6.7 mmol)を添加した。得られた混合物を0°Cで1時間攪拌した後、トリエチルアミン(0.47 ml, 3.3 mmol)およびエチルマロニルクロリド(0.43 ml, 3.3

mmol)を追加した。反応液を0°Cで10分間攪拌した後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-[2-(4-ビフェニル)エチル]-N-[2-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニルアミノ]フェニルマロナミド酸 エチルエステル(3.4 g, 92 %)の油状物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.18(3H, t, J=7.2Hz), 1.46(9H, s), 2.91-3.14(2H, m), 3.22(1H, d, J=15.8Hz), 3.34(1H, d, J=15.8Hz), 3.66-3.80(2H, m), 4.13(2H, q, J=7.2Hz), 4.24(2H, d, J=5.8Hz), 4.76(1H, bs), 6.03(1H, bs), 6.84-7.56(17H, m).

10

(5) N-[2-(4-ビフェニル)エチル]-N-[2-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニルアミノ]フェニルマロナミド酸

N-[2-(4-ビフェニル)エチル]-N-[2-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニルアミノ]フェニルマロナミド酸 エチルエステル(3.3 g, 5.4 mmol)のテトラヒドロフラン(10 ml)とメタノール(30 ml)の氷冷した攪拌溶液に1規定 水酸化ナトリウム水溶液(11 ml, 11 mmol)を添加した。得られた混合物を0°Cで10分間、室温で3時間攪拌した。反応液に水を加えて、ジイソプロピルエーテルで洗浄した。硫酸水素カリウム(1.5 g, 11 mmol)を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、N-[2-(4-ビフェニル)エチル]-N-[2-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニルアミノ]フェニルマロナミド酸(2.3 g, 74 %)の油状物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.45(9H, s), 2.84-3.18(2H, m), 3.23(2H, d, J=2.2Hz), 3.88-4.02(2H, m), 4.22(2H, d, J=6.2Hz), 4.82(1H, bs), 5.48(1H, bs), 6.88-7.58(17H, m).

25

(6) 5-[2-(4-ビフェニル)エチル]-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン
N-[2-(4-ビフェニル)エチル]-N-[2-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)

フェニルアミノ]フェニルマロナミド酸(2.25 g, 3.9 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(50 ml)の氷冷した攪拌溶液に4-ジメチルアミノピリジン(47 mg, 0.39 mmol)と塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(0.82 g, 4.3 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で12時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、5 酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、5-[2-(4-ビフェニル)エチル]-1-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン(1.0 g, 47 %)の油状物を得た。

10 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.46(9H, s), 3.59(2H, s), 2.98-3.08(2H, m), 3.51(2H, s), 3.85-3.99(1H, m), 4.24(2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 4.27-4.87(2H, m), 6.89-7.55(17H, m).

(7) 5-[2-(4-ビフェニル)エチル]-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸
15 メチルエステル

5-[2-(4-ビフェニル)エチル]-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン(0.95 g, 1.7 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)の攪拌溶液に60% 油性水素化ナトリウム(0.15 g, 3.7 mmol)を添加した。室温で10分攪拌後、プロモ酢酸メチル(0.19 ml, 2.0 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で10分間攪拌後、反応液を冰水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、5-[2-(4-ビフェニル)エチル]-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸
25 メチルエステル(0.61 g, 57 %)の油状物を得た。

1 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.46(9H, s), 3.00(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.90-4.01(1H, m), 3.15(2H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 3.70(3H, s), 3.89(1H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 4.24(2H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 4.69-4.79(2H, m), 6.89-7.55(17H, m).

(8) 5-[2-(4-ビフェニル)エチル]-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸
 5 5-[2-(4-ビフェニル)エチル]-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 メチルエステル(0.5 g, 0.79 mmol)のテトラヒドロフラン(5 ml)とメタノール(5 ml)の攪拌溶液に1規定 水酸化ナトリウム水溶液(1.6 ml, 1.6 mmol)を添加した。得られた混合物を60°Cで2時間攪拌した。反応液を冷却後、水と硫酸水素カリウム(5.4 g, 40 mmol)を添加した。酢酸エチルで抽出して、水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、5-[2-(4-ビフェニル)エチル]-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸(0.43 g, 89 %)の非結晶性固体を得た。
 10 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.45(9H, s), 3.00(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.13-3.23(2H, m), 3.84(2H, m), 3.84(1H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.91-4.03(1H, m), 4.24(2H, d, $J=5.8\text{Hz}$),
 15 4.68-4.82(2H, m), 6.88-7.55(17H, m).

(9) N-(2-フルオロベンジル)-5-[2-(4-ビフェニル)エチル]-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド
 20 5-[2-(4-ビフェニル)エチル]-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸(0.25 g, 0.40 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(3 ml)の氷冷した攪拌溶液に、2-フルオロベンジルアミン(0.055 ml, 0.48 mmol), シアノリン酸ジエチル(0.078 ml, 0.52 mmol), トリエチルアミン(0.073 ml, 0.52 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で12時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して N-(2-フルオロベンジル)-5-[2-(4-ビフェニル)エチル]-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオ

キソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド(200 mg, 68 %)の非結晶性固体を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.46(9H, s), 3.00(2H, d, J=7.4Hz), 3.78-4.02(2H, m), 4.24(2H, d, J=6.2Hz), 4.49(2H, t, J=5.0Hz), 4.66-4.78(2H, m), 6.37(1H, bs), 5.94(1H, d, J=14.8Hz), 6.84-7.54(21H, m).

(10) N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-[2-(4-ピフェニルエチル]-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

N-(2-フルオロベンジル)-5-[2-(4-ピフェニルエチル]-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド(158 mg, 0.22 mmol)の酢酸エチル(1 ml)の攪拌溶液に、4規定の塩化水素酢酸エチル溶液(1 ml)を加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残留物をエチルエーテルから結晶化して N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-[2-(4-ピフェニルエチル]-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩(140 mg, 94 %)の結晶を得た。

融点165-167°C

元素分析値 C₃₉H₃₆N₄O₃ClF·H₂O として

理論値: C, 68.76; H, 5.62; N, 8.22.

実測値: C, 68.72; H, 5.53; N, 8.02.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 2.79-2.94(4H, m), 3.87(1H, t, J=6.8Hz), 3.96-4.12(3H, m), 4.29(2H, d, J=5.4Hz), 4.46-4.68(1H, m), 6.88(1H, d, J=8.2Hz), 7.05-7.65(19H, m), 7.79(1H, d, J=8.0Hz), 8.32(3H, bs), 8.60(1H, t, J=5.8Hz).

25

実施例8

N-(2-フルオロベンジル)-5-(4-ピフェニルメチル)-1-(イソインドリン-5-イル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミ

ド 塩酸塩

(1) 5-アミノ-2-tert-ブトキシカルボニルイソインドリン

4-ニトロオルトキシレン(25.5 g)を120~130°Cに加熱しながら、臭素(18.2 ml)をゆっくりと滴下した。滴下終了後、反応液を冷却し酢酸エチル(200 ml)で希釈した。得られた混合物を水洗して無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残留物をエタノール(500 ml)に溶解した。そこに炭酸カリウム(70 g)と α -アミノジフェニルメタン(31 g)を添加して、3時間加熱還流下に攪拌した。反応液を冷却後、不溶物をろ別して、ろ液を減圧下濃縮した。残留物を酢酸エチル(200 ml)に溶解した後、1規定 水酸化ナトリウム水溶液と水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して残留物をジイソプロピルエーテルから結晶化した。結晶をろ取して2-ジフェニルメチル-5-ニトロイソインドリン(12.9 g)を得た。[融点 154~155°C. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 3.91(4H, s), 4.67(1H, s), 7.18~7.38(7H, m), 7.50~7.58(4H, m), 7.95~8.15(2H, m).]

次いで、2-ジフェニルメチル-5-ニトロイソインドリン(12.8 g)をメタノール(200 ml)に溶解して、4規定 塩化水素 酢酸エチル溶液(20 ml)と10% 炭素担持パラジウムを添加した。得られる混合物を常温常圧条件下に水素添加した。反応終了後、触媒をろ別して、ろ液を減圧下濃縮した。残留物を水とテトラヒドロフラン混合液(1/1=v/v)(200 ml)に溶解して、1規定 水酸化ナトリウム水溶液(120 ml)を加えた。得られた混合物に二炭酸ジ-tert-ブチル(9.3 g)を加えて室温で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出した後、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して5-アミノ-2-tert-ブトキシカルボニルイソインドリン(7.7 g)の油状物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.51(9H, s), 3.65(2H, bs), 4.50~4.63(4H, m), 6.52~6.64(2H, m), 6.95~7.08(1H, m).

(2) 2-tert-ブトキシカルボニル-5-(2-ニトロフェニルアミノ)イソインドリン

5-アミノ-2-tert-ブトキシカルボニルイソインドリン(5.3 g, 22.6 mmol), o-フ

ルオロニトロベンゼン(7.15 ml, 22.6 mmol)と炭酸カリウム(3.12 g, 22.6 mmol)のジメチルホルムアミド(10 ml)懸濁液を、窒素雰囲気下145°Cで2時間攪拌した。反応混合物を冷却後、酢酸エチルで希釈して水洗した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して 2-tert-ブトキシカルボニル-5-(2-ニトロフェニルアミノ)イソインドリンの油状物(4.9 g, 61 %)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.53(9H, s), 4.67(2H, s), 4.70(2H, s), 6.76(1H, t, J=6.8Hz), 7.15-7.41(5H, m), 8.20(1H, d, J=8.8Hz), 9.47(1H, bs).

(3) 5-(2-アミノフェニルアミノ)-2-tert-ブトキシカルボニルイソインドリン
2-tert-ブトキシカルボニル-5-(2-ニトロフェニルアミノ)イソインドリン(4.8 g, 13.5 mmol)のメタノール(200 ml)溶液に5% 炭素担持パラジウム(0.5 g)を添加した。得られる混合物を常温常圧条件下に2時間水素添加した。触媒をろ別して、ろ液を減圧下濃縮した。5-(2-アミノフェニルアミノ)-2-tert-ブトキシカルボニルイソインドリン(4.2 g, 95 %)の油状物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.50(9H, s), 3.48(2H, bs), 4.55(2H, s), 4.58(2H, s), 5.22(1H, bs), 6.56-7.11(7H, m).

(4) 5-[2-(4-ビフェニルメチルアミノ)フェニルアミノ]-2-tert-ブトキシカルボニルイソインドリン
5-(2-アミノフェニルアミノ)-2-tert-ブトキシカルボニルイソインドリン(4.1 g, 12.5 mmol), 4-フェニルベンズアルデヒド(3.0 g, 16.4 mmol)のメタノール溶液(125 ml)に酢酸(1.4 ml, 25 mmol)とシアノ水素化ホウ素ナトリウム(1g, 16.4 mmol)を添加した。その後、60°Cで1時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、沈殿した固体をろ取した。5-[2-(4-ビフェニルメチルアミノ)フェニルアミノ]-2-tert-ブトキシカルボニルイソインドリン(6 g, 98 %)の固体状物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.50(9H, s), 4.39(2H, s), 4.56(2H, s), 4.60(2H, s), 4.75(1H, bs), 6.57-7.59(16H, m).

(5) N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-(2-tert-ブトキシカルボニルイソインドリン-5-イルアミノ)フェニル]マロナミド酸 エチルエステル

5-[2-(4-ビフェニルメチルアミノ)フェニルアミノ]-2-tert-ブトキシカルボニルイソインドリン(4.6 g, 9.3 mmol)の酢酸エチル(500 ml)の氷冷した攪拌溶液にトリエチルアミン(1.4 ml, 10.2 mmol)およびエチルマロニルクロリド(1.3 ml, 10.2 mmol)を添加した。得られた混合物を0°Cで1時間攪拌した後、反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-(2-tert-ブトキシカルボニルイソインドリン-5-イルアミノ)フェニル]マロナミド酸 エチルエステル(3.8 g, 71 %)の油状物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.09(3H, t, J=6.8Hz), 1.52(9H, s), 3.25(1H, d, J=15.8Hz), 3.34(1H, d, J=15.8Hz), 4.09(2H, q, J=6.8Hz), 4.43-4.77(5H, m), 5.08-5.27(1H, m), 5.60(0.5H, s), 5.70(0.5H, s), 6.52-7.51(16H, m).

(6) N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-(2-tert-ブトキシカルボニルイソインドリン-5-イルアミノ)フェニル]マロナミド酸

N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-(2-tert-ブトキシカルボニルイソインドリン-5-イルアミノ)フェニル]マロナミド酸 エチルエステル(3.7g, 6.1mmol)のテトラヒドロフラン(10 ml)とメタノール(30 ml)の氷冷した攪拌溶液に1規定 水酸化ナトリウム水溶液(12 ml, 12 mmol)を添加した。得られた混合物を0°Cで20分間、室温で2時間攪拌した。反応液に水を加えて、ジイソプロピルエーテルで洗浄した。硫酸水素カリウム(1.6 g, 12 mmol)を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-(2-tert-ブトキシカルボニルイソインドリン-5-イルアミノ)フェニル]マロナミド酸(2.5 g, 70 %)の油状物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.51(9H, s), 3.26(2H, s), 4.27-4.54(5H, m), 5.54(0.5H, d,

J=13. 6Hz), 5. 65(0. 5H, d, J=13. 2Hz), 6. 31(0. 5H, bs), 6. 51(0. 5H, bs), 6. 91-7. 59(16H, m).

(7) 5-(4-ビフェニルメチル)-1-(2-tert-ブトキシカルボニルイソインドリン-5-イル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン

N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-(2-tert-ブトキシカルボニルイソインドリン-5-イルアミノ)フェニル]マロナミド酸(2. 4 g, 4. 12 mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(50 ml)の氷冷した攪拌溶液に4-ジメチルアミノピリジン(50 mg, 0. 41 mmol)と塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(0. 87 g, 4. 5 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で12時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、5-(4-ビフェニルメチル)-1-(2-tert-ブトキシカルボニルイソインドリン-5-イル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン(1. 2 g, 51 %)の非結晶性固体を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1. 47(4. 5H, s), 1. 49(4. 5H, s), 3. 58(2H, s), 4. 47-4. 59(4H, m), 4. 74(0. 5H, d, J=14. 6Hz), 4. 80(0. 5H, d, J=12. 4Hz), 5. 80(0. 5H, d, J=12. 4Hz), 5. 88(0. 5H, d, J=14. 6Hz), 6. 32(0. 5H, d, J=7. 8Hz), 6. 45(0. 5H, d, J=9. 2Hz), 6. 79-7. 55(15H, m).

20

(8) 5-(4-ビフェニルメチル)-1-(2-tert-ブトキシカルボニルイソインドリン-5-イル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸メチルエステル

5-(4-ビフェニルメチル)-1-(2-tert-ブトキシカルボニルイソインドリン-5-イル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン(1. 1 g, 1. 9 mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(10 ml)の攪拌溶液に60% 油性水素化ナトリウム(92 mg, 2. 3 mmol)を添加した。室温で15分攪拌後、プロモ酢酸メチル(0. 22 ml, 2. 3 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で15分間攪拌後、反応液を氷水に注

ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、析出した結晶を酢酸エチルから再結晶して 5-(4-ピフェニルメチル)-1-(2-tert-ブトキシカルボニルイソインドリン-5-イル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 メチルエステル(0.56
5 g, 46 %)の非結晶性固体を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.40 (4.5H, s), 1.50 (4.5H, s), 3.19 (2H, d, J=7.0Hz), 3.71 (3H, s), 3.97 (1H, t, J=7.0Hz), 4.46 (1H, bs), 4.56 (1H, bs), 4.58 (2H, bs), 4.77 (0.5H, d, J=14.8Hz), 4.84 (0.5H, d, J=13.4Hz), 5.78 (0.5H, d, J=13.4Hz), 5.84 (0.5H, d, J=14.8Hz), 6.24 (0.5H, d, J=10Hz), 6.39 (0.5H, d, J=8.2Hz), 6.84-7.59 (15H, m).

(9) 5-(4-ピフェニルメチル)-1-(2-tert-ブトキシカルボニルイソインドリン-5-イル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸
5-(4-ピフェニルメチル)-1-(2-tert-ブトキシカルボニルイソインドリン-5-イル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 メチルエステル(0.5 g, 0.8 mmol)のテトラヒドロフラン(15 ml)とメタノール(15 ml)
15 の攪拌溶液に1規定 水酸化ナトリウム水溶液(1.6 ml, 1.6 mmol)を添加した。得られた混合物を60°Cで2時間攪拌した。反応液を冷却後、水と硫酸水素カリウム(0.32 g, 2.4 mmol)を添加した。酢酸エチルで抽出して、水洗した後、無水硫酸マ
20 グネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、5-(4-ピフェニルメチル)-1-(2-tert-ブトキシカルボニルイソインドリン-5-イル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸(0.46 g, 94 %)の油状物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.46 (4.5H, s), 1.49 (4.5H, s), 3.22 (2H, d, J=7.0Hz), 3.93 (2H, t, J=7.0Hz), 4.46 (1H, bs), 4.55 (1H, bs), 4.58 (2H, bs), 4.79 (0.5H, d, J=14.2Hz), 4.85 (0.5H, d, J=13Hz), 5.76 (0.5H, d, J=13Hz), 5.83 (0.5H, d, J=14.2Hz), 6.24 (0.5H, d, J=9.6Hz), 6.40 (0.5H, d, J=9.2Hz), 6.69-7.61 (15H, m).

(10) N-(2-フルオロベンジル)-5-(4-ピフェニルメチル)-1-(2-tert-ブトキシカル

ボニルイソインドリン-5-イル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド

5-(4-ビフェニルメチル)-1-(2-tert-ブトキシカルボニルイソインドリン-5-イル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸(0.25 g, 0.4 mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(3 ml)の氷冷した攪拌溶液に、2-フルオロベンジルアミン(0.055 ml, 0.48 mmol), シアノリン酸ジエチル(0.078 ml, 0.52 mmol), トリエチルアミン(0.073 ml, 0.52 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で12時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残留物をジエチルエーテルから固形化させて N-(2-フルオロベンジル)-5-(4-ビフェニルメチル)-1-(2-tert-ブトキシカルボニルイソインドリン-5-イル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド(180 mg, 62 %)の非結晶性固体を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.45(4.5H, s), 1.49(4.5H, s), 3.04(2H, d, J=7.0Hz), 4.08(2H, d, J=7.0Hz), 4.41-4.58(6H, m), 4.77(0.5H, d, J=15Hz), 4.82(0.5H, d, J=14.4Hz), 5.76(0.5H, d, J=14.4Hz), 5.83(0.5H, d, J=15.0Hz), 6.21(0.5H, d, J=8.2Hz), 6.35-6.41(1.5H, m), 6.69-7.73(19H, m).

(11) N-(2-フルオロベンジル)-5-(4-ビフェニルメチル)-1-(イソインドリン-5-イル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

N-(2-フルオロベンジル)-5-(4-ビフェニルメチル)-1-(2-tert-ブトキシカルボニルイソインドリン-5-イル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド(140 mg, 0.19 mmol)の酢酸エチル(1 ml)の攪拌溶液に、4規定の塩化水素酢酸エチル溶液(1 ml)を加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残留物をエチルエーテルから結晶化して N-(2-フルオロベンジル)-5-(4-ビフェニルメチル)-1-(イソインドリン-5-イル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド

塩酸塩(140 mg, 86 %)の結晶を得た。

融点190-192°C

元素分析値 C₃₉H₃₄N₄O₃ClF·2H₂O として

理論値: C, 67.19; H, 5.49; N, 8.04.

5 実測値: C, 67.35; H, 5.20; N, 7.87.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 2.68-3.03(2H, m), 3.95(1H, t, J=7.2Hz), 4.30(2H, d, J=5.8Hz), 4.35(2H, s), 4.45(2H, s), 5.02(1H, d, J=15Hz), 5.64(1H, d, J=15Hz), 6.60(1H, d, J=8.0Hz), 6.80-7.67(18H, m), 7.83(1H, d, J=8.4Hz), 8.61(1H, t, J=5.8Hz), 9.68(2H, bs).

10

実施例9

N-(2-フルオロベンジル)-1-(3-アミノメチルフェニル)-5-(4-ビフェニルメチル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

15 (1) (3-アミノベンジル)カルバミド酸 tert-ブチルエステル

3-アミノベンジルアミン(30 g, 246 mmol)のテトラヒドロフラン(500 ml)の氷冷した攪拌溶液に、二炭酸ジ-tert-ブチル(56.5 ml, 246 mmol)を滴下した。得られた反応混合物を0°Cで1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮して、残留物を酢酸エチルで希釈し、水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して、(3-アミノベンジル)カルバミド酸 tert-ブチルエステル(54 g, 99 %)の油状物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.43(9H, s), 3.67(2H, bs), 4.21(2H, d, J=6Hz), 4.83(1H, bs), 6.56-6.67(3H, m), 7.10(1H, t, J=7.4Hz).

25 (2) [3-(2-ニトロフェニルアミノ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル(3-アミノベンジル)カルバミド酸 tert-ブチルエステル(54 g, 243 mmol), o-フルオロニトロベンゼン(51.3 g, 243 mmol)と炭酸カリウム(38.6 g, 243 mmol)の混合物を、窒素雰囲気下140°Cで2時間攪拌した。反応混合物を冷却後、酢酸エチルで

希釈し、水洗した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して [3-(2-ニトロフェニルアミノ)ベンジル]カルバミド酸 *tert*-ブチルエステル(34.3 g, 41 %)の油状物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.45(9H, s), 4.25-4.34(2H, m), 4.93(1H, bs), 6.78(1H, t, J=8.4Hz), 7.11-7.41(5H, m), 8.19(1H, d, J=8.4Hz), 9.47(1H, bs).

(3) [3-(2-アミノフェニルアミノ)ベンジル]カルバミド酸 *tert*-ブチルエステル [3-(2-ニトロフェニルアミノ)ベンジル]カルバミド酸 *tert*-ブチルエステル(34.3 g, 99.8 mmol)のエタノール溶液(500 ml)に5% 炭素担持パラジウム(3.5 g)を添加した。得られる混合物を常温常圧条件下に2時間水素添加した。触媒をろ別して、ろ液を減圧下濃縮して、[3-(2-アミノフェニルアミノ)ベンジル]カルバミド酸 *tert*-ブチルエステル(27 g, 86 %)の油状物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.45(9H, s), 3.74(2H, bs), 4.24(2H, dd, J=6.2Hz, 9.2Hz), 4.83(1H, bs), 5.21(1H, bs), 6.51-7.33(8H, m).

15

(4) [3-[2-(4-ビフェニルメチルアミノ)フェニルアミノ]ベンジル]カルバミド酸 *tert*-ブチルエステル

[3-(2-アミノフェニルアミノ)ベンジル]カルバミド酸 *tert*-ブチルエステル(26.3 g, 83.9 mmol), 4-フェニルベンズアルデヒド(15.3 g, 83.9 mmol)のメタノール溶液(500 ml)に酢酸(4.8 ml, 83.9 mmol)を添加した。得られた混合物を0℃で30分攪拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(6.4 g, 105 mmol)を添加した。その後、0℃で1時間、室温で30分攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して [3-[2-(4-ビフェニルメチルアミノ)フェニルアミノ]ベンジル]カルバミド酸 *tert*-ブチルエステル(22.7 g, 57 %)の非結晶性固体を得た。

元素分析値 C₃₁H₃₃N₃O₂·0.5H₂Oとして

理論値: C, 76.20; H, 7.01; N, 8.60.

実測値: C, 76.01; H, 7.15; N, 8.72.

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.45(9H, s), 4.22-4.40(4H, m), 4.63(1H, bs), 4.80(1H, bs), 5.16(1H, bs), 6.49-7.60(17H, m).

5 (5) 5-(4-ビフェニルメチル)-1-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン
[3-[2-(4-ビフェニルメチルアミノ)フェニルアミノ]ベンジル]カルバミド酸
tert-ブチルエステル(10 g, 20.8 mmol)のテトラヒドロフラン(500 ml)の氷冷した
攪拌溶液に炭酸カリウム(3.45 g, 25 mmol)を添加した。次いでマロニルジクロリ
ド(2.43 ml, 25 mmol)のテトラヒドロフラン溶液(10 ml)を滴下した。得られた混
合物を0°Cで30分攪拌した後、炭酸カリウム(3.45 g, 25 mmol)を更に添加した。次
いでマロニルジクロリド(2.43 ml, 25 mmol)のテトラヒドロフラン溶液(10 ml)を
滴下して、1時間攪拌した。その後室温で1時間、60°Cで1時間攪拌した。反応液
を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウ
ムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
で精製し、5-(4-ビフェニルメチル)-1-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル
フェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン(1.1
g, 10 %)の非結晶性固体を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.43(9H, s), 3.58(2H, s), 4.12(2H, d, J=7.4Hz), 4.73(1H, bs),
4.77(1H, d, J=14.8Hz), 5.84(1H, d, J=14.8Hz), 6.38(1H, bs), 6.80-7.57(16H,
m).

(6) 5-(4-ビフェニルメチル)-1-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 メチ
ルエステル

5-(4-ビフェニルメチル)-1-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル
)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン(1 g, 1.83
mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(20 ml)の攪拌溶液に60% 油性水素化ナトリウ

ム(0.22 g, 5.5 mmol)を添加した。室温で10分攪拌後、プロモ酢酸メチル(0.35ml, 3.66 mmol)を添加し、室温で1時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、5-(4-ビフェニルメチル)-1-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 エチルエステル(0.7 g, 62 %)の非結晶性固体を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.42(9H, s), 3.15-3.20(2H, m), 3.71(3H, s), 3.97(1H, t, J=7Hz), 4.12(2H, d, J=7Hz), 4.74(1H, bs), 4.81(1H, d, J=14.8Hz), 5.84(1H, d, J=14.8Hz), 6.32(1H, d, J=6.8Hz), 6.84-7.58(16H, m).

(7) 5-(4-ビフェニルメチル)-1-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸
5-(4-ビフェニルメチル)-1-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 メチル
エステル(0.65 g, 1 mmol)のテトラヒドロフラン(6 ml)とメタノール(18
ml)の攪拌溶液に1規定 水酸化ナトリウム水溶液(4.5 ml, 4.5 mmol)を添加した。得られた混合物を40℃で1時間攪拌した。反応液を冷却後、水と硫酸水素カリウム(0.61 g, 4.5 mmol)を添加した。酢酸エチルで抽出して、水洗した後、無水硫酸マ
グネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、5-(4-ビフェニルメチル)-1-(3-tert-ブ
トキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-
1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸(0.63 g, 99 %)の非結晶性固体を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.42(9H, s), 3.20(2H, d, J=7.4Hz), 3.93(1H, t, J=7.4Hz),
4.12(2H, d, J=7Hz), 4.78(1H, bs), 4.81(1H, d, J=15Hz), 5.81(1H, d, J=15Hz),
6.29(1H, d, J=6.8Hz), 6.83-7.58(16H, m).

(8) N-(2-フルオロベンジル)-5-(4-ビフェニルメチル)-1-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベン

ゾジアゼピン-3-アセトアミド

5-(4-ビフェニルメチル)-1-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸(0.1 g, 0.17 mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(1 ml)の氷冷した攪拌溶液に、0-フルオロペンジルアミン(0.021 ml, 0.18 mmol), シアノリン酸ジエチル(0.06 ml, 0.2 mmol), トリエチルアミン(0.028 ml, 0.2 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で12時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残留物をジエチルエーテルから固形化して N-(2-フルオロベンジル)-5-(4-ビフェニルメチル)-1-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド(68 mg, 58 %)の非結晶性固体を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.43(9H, s), 3.02(2H, d, J=7Hz), 4.08(1H, t, J=7Hz), 4.09-4.18(2H, m), 4.50(2H, dd, J=3.2Hz, 5.8Hz), 4.72(1H, bs), 4.80(1H, d, J=15Hz), 5.79(1H, d, J=15Hz), 6.28-6.39(2H, m), 6.79-7.56(20H, m).

15

(9) N-(2-フルオロベンジル)-1-(3-アミノメチルフェニル)-5-(4-ビフェニルメチル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

N-(2-フルオロベンジル)-5-(4-ビフェニルメチル)-1-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド(68 mg, 0.095 mmol)の酢酸エチル(1 ml)の攪拌溶液に、4規定の塩化水素の酢酸エチル溶液(1 ml)を加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残留物をエチルエーテルから固形化して N-(2-フルオロベンジル)-1-(3-アミノメチルフェニル)-5-(4-ビフェニルメチル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩(50 mg, 81 %)の非結晶性固体を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 2.66-2.73(2H, m), 3.73-3.79(3H, m), 4.07-4.12(2H, m), 4.86(1H, d, J=15.8Hz), 5.38(1H, d, J=15.8Hz), 6.16(1H, d, J=8Hz), 6.66(1H,

d, J=6.6Hz), 6.89-7.44(18H, m), 7.58(1H, d, J=7.8Hz), 8.02(3H, bs), 8.40(1H, t, J=5.4Hz).

実施例10

5 N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-[4-(4-メトキシベンゾイルアミノ)ベンジル]-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩
 5-(4-アミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-
 2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 メチルエ
 10 ステルと4-メトキシベンゾイルクロリドから実施例5の(6)、(7)、(8)、(9)と同様
 の方法によりN-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-[4-(4-メ
 トキシベンゾイルアミノ)ベンジル]-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-
 1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩の非結晶性固体を得た。

元素分析値 C₄₀H₃₇N₅O₅ClF·H₂O として

15 理論値: C, 64.90; H, 5.31; N, 9.46.

実測値: C, 65.07; H, 5.44; N, 9.27.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 2.38-2.52(2H, m), 3.84(3H, s), 3.93-4.01(2H, m), 4.30(2H,
 d, J=5.6Hz), 4.93(1H, d, J=15.2Hz), 5.56(1H, d, J=15.2Hz), 6.77-7.47(15H, m),
 7.66(2H, d, J=8.6Hz), 7.79(1H, d, J=8.4Hz), 7.98(2H, d, J=8.8Hz), 8.31(3H,
 20 bs), 8.62(1H, t, J=5.8Hz), 10.15(1H, bs).

実施例11

N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-[4-(4-クロロベンゾイルアミノ)ベンジル]-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩
 5-(4-アミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-
 2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 メチルエ
 25 ステルと4-クロロベンゾイルクロリドから実施例5の(6)、(7)、(8)、(9)と同様の

方法によりN-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-[4-(4-クロロベンゾイルアミノ)ベンジル]-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{39}H_{34}N_5O_4Cl_2F \cdot H_2O$ として

5 理論値: C, 62.91; H, 4.87; N, 9.41.

実測値: C, 62.81; H, 4.87; N, 9.14.

1H -NMR (DMSO-d₆) δ : 2.76-3.03(2H, m), 3.88-4.00(3H, m), 4.30(2H, d, J=5.6Hz), 4.96(1H, d, J=15.7Hz), 5.58(1H, d, J=15.7Hz), 6.78-7.81(18H, m), 8.02(2H, d, J=8.6Hz), 8.37(3H, bs), 8.62(1H, t, J=5.6Hz), 10.42(1H, bs).

10

実施例12

N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-[4-(4-トリフルオロメチルベンゾイルアミノ)ベンジル]-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

15 5-(4-アミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 メチルエステルと4-トリフルオロメチルベンゾイルクロリドから実施例5の(6)、(7)、(8)、(9)と同様の方法によりN-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-[4-(4-トリフルオロメチルベンゾイルアミノ)ベンジル]-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{40}H_{34}N_5O_4ClF_4 \cdot H_2O$ として

理論値: C, 61.88; H, 4.65; N, 9.02.

実測値: C, 62.10; H, 4.95; N, 8.82.

25 1H -NMR (DMSO-d₆) δ : 2.78-3.03(2H, m), 3.90-4.01(3H, m), 4.30(2H, d, J=5.8Hz), 4.98(1H, d, J=15.2Hz), 5.58(1H, d, J=15.2Hz), 6.77-7.47(13H, m), 7.68(2H, d, J=8.6Hz), 7.78(1H, d, J=8.4Hz), 7.91(2H, d, J=8.4Hz), 8.18(2H, d, J=8.0Hz), 8.32(3H, bs), 8.61(1H, t, J=5.8Hz), 10.55(1H, bs).

実施例13

N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-[4-(2-フロイルアミノ)ベンジル]-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-

5 アセトアミド 塩酸塩

5-(4-アミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 メチルエステルと2-フロイルクロリドから実施例5の(6)、(7)、(8)、(9)と同様の方法によりN-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-[4-(2-フロイルアミノ)ベンジル]-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩の非結晶性固体を得た。

元素分析値 C₃₇H₃₃N₅O₅ClF·1.5H₂O として

理論値: C, 62.66; H, 5.12; N, 9.88.

実測値: C, 62.75; H, 4.97; N, 9.58.

15 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.71-3.03(2H, m), 3.89-4.02(3H, m), 4.30(2H, d, J=5.6Hz), 4.94(1H, d, J=15.8Hz), 5.58(1H, d, J=15.8Hz), 6.68-7.47(15H, m), 7.66(2H, d, J=8.6Hz), 7.79(1H, d, J=7.4Hz), 7.93(1H, s), 8.32(3H, bs), 8.62(1H, t, J=5.6Hz), 10.25(1H, bs).

20 実施例14

N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-[4-(2-テノイルアミノ)ベンジル]-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

5-(4-アミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 メチルエステルと2-テノイルクロリドから実施例5の(6)、(7)、(8)、(9)と同様の方法によりN-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-[4-(2-テノイルアミノ)ベンジル]-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-

アセトアミド 塩酸塩の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{37}H_{33}N_5O_4ClFS \cdot 2H_2O$ として

理論値: C, 60.52; H, 5.08; N, 9.54.

実測値: C, 60.81; H, 4.92; N, 9.42.

5 1H -NMR (DMSO-d₆) δ : 2.76-3.03 (2H, m), 3.89-4.00 (3H, m), 4.30 (2H, d, J=5.2Hz), 4.94 (1H, d, J=15.0Hz), 5.59 (1H, d, J=15.0Hz), 6.78-7.87 (18H, m), 8.16 (2H, d, J=2.8Hz), 8.38 (3H, bs), 8.62 (1H, t, J=5.2Hz), 10.39 (1H, bs).

実施例15

10 N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-[4-(シクロヘキシリカルボニルアミノ)ベンジル]-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩
5-(4-アミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-
2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 メチルエ
15 ステルとシクロヘキサンカルボニルクロリドから実施例5の(6)、(7)、(8)、(9)と
同様の方法によりN-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-[4-(
シクロヘキシリカルボニルアミノ)ベンジル]-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒド
ロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{39}H_{41}N_5O_4ClF \cdot H_2O$ として

20 理論値: C, 65.40; H, 6.05; N, 9.78.

実測値: C, 65.32; H, 5.78; N, 9.50.

1H -NMR (DMSO-d₆) δ : 1.18-2.43 (11H, m), 2.76-3.01 (2H, m), 3.90 (1H, t, J=7.0Hz), 4.01 (2H, bs), 4.29 (2H, d, J=5.4Hz), 4.90 (1H, d, J=15.0Hz), 5.54 (1H, d, J=15.0Hz), 6.71-7.51 (15H, m), 7.76 (1H, d, J=8.0Hz), 8.35 (3H, bs), 8.61 (1H, t, J=5.4Hz), 9.91 (1H, bs).

実施例16

N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-[4-(ピバロイルアミ

ノ)ベンジル]-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

5-(4-アミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-

2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 メチルエ

5 ステルとピバロイルクロリドから実施例5の(6)、(7)、(8)、(9)と同様の方法によ
りN-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-[4-(ピバロイルアミ
ノ)ベンジル]-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{37}H_{39}N_5O_4ClF \cdot 1.5H_2O$ として

10 理論値: C, 63.56; H, 6.05; N, 10.02.

実測値: C, 63.58; H, 6.05; N, 9.79.

1H -NMR (DMSO-d₆) δ : 1.28 (9H, s), 2.73-3.01 (2H, m), 3.91 (1H, t, J=7.0Hz),

3.98 (2H, bs), 4.29 (2H, d, J=5.8Hz), 4.90 (1H, d, J=15.0Hz), 5.55 (1H, d,

J=15.0Hz), 6.73-7.43 (13H, m), 7.53 (2H, d, J=8.4Hz), 7.76 (1H, d, J=8.4Hz),

15 8.36 (3H, bs), 8.60 (1H, t, J=5.8Hz), 9.27 (1H, bs).

実施例17

N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-[4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)ベンジル]-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベン

20 ソジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

5-(4-アミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-

2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 メチルエ

ステルとクロロロギ酸ベンジルから実施例5の(6)、(7)、(8)、(9)と同様の方法によ

りN-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-[4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)ベンジル]-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベン

25 ソジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{40}H_{39}N_5O_5ClF \cdot 1.5H_2O$ として

理論値: C, 64.12; H, 5.38; N, 9.35.

実測値: C, 63. 96; H, 5. 39; N, 9. 49.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2. 75-3. 02 (2H, m), 3. 91 (1H, t, J=7. 2Hz), 3. 98-4. 15 (2H, m), 4. 29 (2H, d, J=5. 6Hz), 4. 91 (1H, d, J=14. 6Hz), 5. 15 (2H, s), 5. 52 (1H, d, J=14. 6Hz), 6. 75-7. 78 (21H, m), 8. 38 (3H, bs), 8. 62 (1H, t, J=5. 6Hz), 9. 80 (1H, 5 bs).

実施例18

N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-[4-(4-フルオロベンゾイルアミノ)ベンジル]-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

5-(4-アミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 メチルエステルと4-フルオロベンゾイルクロリドから実施例5の(6)、(7)、(8)、(9)と同様の方法によりN-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-[4-(4-フルオロベンゾイルアミノ)ベンジル]-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩の非結晶性固体を得た。

元素分析値 C₃₉H₃₄N₅O₄ClF₂·2H₂O として

理論値: C, 62. 77; H, 5. 13; N, 9. 39.

実測値: C, 62. 94; H, 5. 04; N, 9. 20.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2. 78-3. 03 (2H, m), 3. 93 (1H, t, J=7. 8Hz), 4. 02 (2H, bs), 4. 29 (2H, d, J=5. 2Hz), 4. 96 (1H, d, J=15. 8Hz), 5. 58 (1H, d, J=15. 8Hz), 6. 77-8. 10 (20H, m), 8. 32 (3H, bs), 8. 61 (1H, t, J=5. 2Hz), 10. 33 (1H, bs).

実施例19

N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-[4-(3-クロロベンゾイルアミノ)ベンジル]-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

5-(4-アミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-

2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 メチルエ
ステルと3-クロロベンゾイルクロリドから実施例5の(6)、(7)、(8)、(9)と同様の
方法によりN-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-[4-(3-クロ
ロベンゾイルアミノ)ベンジル]-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベ
ンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩の非結晶性固体を得た。
5

元素分析値 $C_{39}H_{34}N_5O_4Cl_2F \cdot 1.5H_2O$ として

理論値: C, 62. 15; H, 4. 95; N, 9. 29.

実測値: C, 62. 23; H, 4. 75; N, 9. 06.

1H -NMR (DMSO-d₆) δ : 2. 78-3. 03 (2H, m), 3. 90-4. 01 (3H, m), 4. 29 (2H, d, J=5. 4Hz),
10 4. 97 (1H, d, J=14. 6Hz), 5. 58 (1H, d, J=14. 6Hz), 6. 77-7. 81 (18H, m), 7. 94 (1H, d,
J=7. 4Hz), 8. 03 (1H, s), 8. 33 (3H, bs), 8. 62 (1H, t, J=5. 4Hz), 10. 43 (1H, bs).

実施例20

N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-[4-(2-クロロベンゾ
15 イルアミノ)ベンジル]-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジア
ゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

5-(4-アミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-
2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 メチルエ
ステルと2-クロロベンゾイルクロリドから実施例5の(6)、(7)、(8)、(9)と同様の
方法によりN-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-[4-(2-クロ
ロベンゾイルアミノ)ベンジル]-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベ
ンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩の非結晶性固体を得た。
20

元素分析値 $C_{39}H_{34}N_5O_4Cl_2F \cdot H_2O$ として

理論値: C, 62. 91; H, 4. 87; N, 9. 41.

25 実測値: C, 63. 18; H, 4. 90; N, 9. 23.

1H -NMR (DMSO-d₆) δ : 2. 74-3. 03 (2H, m), 3. 89-4. 02 (3H, m), 4. 29 (2H, d, J=6. 2Hz),
4. 95 (1H, d, J=15. 2Hz), 5. 56 (1H, d, J=15. 2Hz), 6. 76-7. 80 (20H, m), 8. 37 (3H,
bs), 8. 62 (1H, t, J=6. 2Hz), 10. 56 (1H, bs).

実施例21

N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-[4-(ベンゼンスルホニルアミノ)ベンジル]-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジア

5 ゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

5-(4-アミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 メチルエ

ステルとベンゼンスルホニルクロリドから実施例6の(1)、(2)、(3)、(4)と同様の
方法によりN-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-[4-(ベンゼ

10 ニルアミノ)ベンジル]-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベ
ンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩の非結晶性固体を得た。

元素分析値 C₃₈H₃₅N₅O₅ClFS·1.5H₂O として

理論値: C, 60.43; H, 5.07; N, 9.27.

実測値: C, 60.45; H, 5.09; N, 8.98.

15 ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 2.76-2.99(2H, m), 3.97(1H, t, J=7.7Hz), 4.07(2H, bs),
4.28(2H, d, J=5.6Hz), 4.90(1H, d, J=15.8Hz), 5.43(1H, d, J=15.8Hz), 6.74-
7.72(21H, m), 8.32(3H, bs), 8.60(1H, t, J=5.6Hz), 10.32(1H, bs).

実施例22

20 N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-[4-(4-フルオロベン
ゼンスルホニルアミノ)ベンジル]-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-
ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

5-(4-アミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 メチルエ

25 ステルと4-フルオロベンゼンスルホニルクロリドから実施例6の(1)、(2)、(3)、(4)
と同様の方法によりN-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-[4-(4-フルオロベンゼンスルホニルアミノ)ベンジル]-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラ

ヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{38}H_{34}N_5O_5ClF_2S \cdot 2H_2O$ として

理論値: C, 58.35; H, 4.90; N, 8.95.

実測値: C, 58.57; H, 4.57; N, 8.83.

1H -NMR (DMSO-d₆) δ : 2.78-2.94 (2H, m), 3.89 (1H, t, J=6.8Hz), 4.03 (2H, d, J=7.4Hz), 4.28 (2H, d, J=5.0Hz), 4.90 (1H, d, J=15.4Hz), 5.44 (1H, d, J=15.4Hz), 6.77-7.79 (20H, m), 8.36 (3H, bs), 8.59 (1H, t, J=5.0Hz), 10.35 (1H, bs).

実施例23

N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-[4-(4-メチルベンゼンスルホニルアミノ)ベンジル]-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

5 5-(4-アミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 メチルエステルと4-メチルベンゼンスルホニルクロリドから実施例6の(1)、(2)、(3)、(4)と同様の方法によりN-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-[4-(4-メチルベンゼンスルホニルアミノ)ベンジル]-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{39}H_{37}N_5O_5ClFS \cdot 2H_2O$ として

理論値: C, 60.19; H, 5.31; N, 9.00.

実測値: C, 60.38; H, 5.01; N, 8.93.

1H -NMR (DMSO-d₆) δ : 2.83-2.89 (2H, m), 3.89 (1H, t, J=7.4Hz), 4.08-4.15 (2H, m), 4.28 (2H, d, J=6.0Hz), 4.89 (1H, d, J=15.0Hz), 5.42 (1H, d, J=15.0Hz), 6.75-7.67 (20H, m), 8.36 (3H, bs), 8.60 (1H, t, J=6.0Hz), 10.24 (1H, bs).

実施例24

25 N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-[4-(4-トリフルオロメチルオキシベンゼンスルホニルアミノ)ベンジル]-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

5-(4-アミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-

2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸・メチルエステルと4-トリフルオロメチルオキシベンゼンスルホニルクロリドから実施例6の(1)、(2)、(3)、(4)と同様の方法によりN-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-[4-(4-トリフルオロメチルオキシベンゼンスルホニルアミノ)ベンジル]-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{39}H_{34}N_5O_5ClF_4S \cdot 2H_2O$ として

理論値: C, 56. 28; H, 4. 60; N, 8. 41.

実測値: C, 56. 21; H, 4. 37; N, 8. 17.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 2. 83-2. 89(2H, m), 3. 89(1H, t, J=6. 6Hz), 4. 03(2H, d, J=5. 2Hz), 4. 28(2H, d, J=4. 4Hz), 4. 92(1H, d, J=15. 0Hz), 5. 43(1H, d, J=15. 0Hz), 6. 75-7. 53(17H, m), 7. 65(1H, d, J=8. 4Hz), 7. 83(2H, d, J=8. 8Hz), 8. 34(3H, bs), 8. 60(1H, t, J=4. 4Hz), 10. 48(1H, bs).

15 実施例25

N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-[4-(4-ニトロベンゼンスルホニルアミノ)ベンジル]-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

5-(4-アミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 メチルエステルと4-ニトロベンゼンスルホニルクロリドから実施例6の(1)、(2)、(3)、(4)と同様の方法によりN-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-[4-(4-ニトロベンゼンスルホニルアミノ)ベンジル]-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩の非結晶性固体を得た。

元素分析値 $C_{38}H_{34}N_6O_7ClFS \cdot 1. 5H_2O$ として

理論値: C, 57. 03; H, 4. 66; N, 10. 50.

実測値: C, 56. 97; H, 4. 46; N, 10. 23.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 2. 83-2. 90(2H, m), 3. 89(1H, t, J=6. 6Hz), 4. 01-4. 05(2H, m),

4.27(2H, d, J=5.4Hz), 4.92(1H, d, J=15.4Hz), 5.44(1H, d, J=15.4Hz), 6.75-7.97(18H, m), 8.27-8.34(5H, m), 8.60(1H, t, J=5.4Hz), 10.68(1H, bs).

実施例26

5 N-(2-フルオロベンジル)-5-[4-(4-アミノベンゼンスルホニルアミノ)ベンジル]-1-(4-アミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 2塩酸塩

(1) N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-5-[4-(4-ニトロベンゼンスルホニルアミノベンジル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド(0.4 g, 0.48 mmol)のエタノール(8 ml)溶液に5% 炭素担持パラジウム(0.04 g)を添加した。得られた混合物を常温常圧で7時間水素添加した。触媒をろ別して、ろ液を減圧かに濃縮した。N-(2-フルオロベンジル)-5-[4-(4-アミノベンゼンスルホニルアミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド(0.33 g, 87%)の油状物を得た

。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.46(9H, s), 2.88-3.15(2H, m), 4.05-4.46(7H, m), 5.77(1H, d, J=14.4Hz), 5.79(1H, bs), 6.25(1H, bs), 6.42-7.53(20H, m), 8.10(1H, bs).

20 (2) N-(2-フルオロベンジル)-5-[4-(4-アミノベンゼンスルホニルアミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミドから、実施例6の(3)と同様の方法によりN-(2-フルオロベンジル)-5-[4-(4-アミノベンゼンスルホニルアミノベンジル]-1-(4-アミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 2塩酸塩を合成した。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 2.80-2.98(2H, m), 3.91-4.22(3H, m), 4.31(2H, bs), 4.93(1H, bs), 5.42(1H, bs), 6.52-7.75(20H, m), 8.48(4H, bs), 8.61(3H, bs), 9.93(1H, bs).

実施例27

N-(2-フルオロベンジル)-5-[4-(4-アセトアミドベンゼンスルホニルアミノ)ベンジル]-1-(4-アミノメチルフェニル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-5, 1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

(1) N-(2-フルオロベンジル)-5-[4-(4-アミノベンゼンスルホニルアミノベンジル)-1-(4-*tert*-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド(0.24 g, 0.30 mmol)のテトラヒドロフラン(4 ml)溶液に4-ジメチルアミノピリジン(3.6 mg, 0.03 mmol), トリエチルアミン(0.054 ml, 0.39 mmol), 無水酢酸(0.036 g, 0.39 mmol)を添加して室温で1時間攪拌した。その反応液にトリエチルアミン(0.054 ml, 0.39 mmol), 無水酢酸(0.036 g, 0.39 mmol)を追加して更に24時間室温で攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残留物をジイソプロピルエーテルから固形化して、N-(2-フルオロベンジル)-5-[4-(4-アセトアミドベンゼンスルホニルアミノベンジル)-1-(4-*tert*-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド(0.22 g, 87 %)の固体を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.41(9H, s), 2.21(1.5H, s), 2.32(1.5H, s), 3.04(2H, d, J=7.0Hz), 4.10(1H, t, J=7.0Hz), 4.24(2H, bs), 4.47-4.53(2H, m), 4.91(1H, d, J=15.2Hz), 4.95(1H, bs), 5.72(1H, d, J=15.2Hz), 6.34(1H, bs), 6.74-7.47(18H, m), 7.62(2H, d, J=8.4Hz), 7.98(2H, d, J=8.4Hz).

(2) N-(2-フルオロベンジル)-5-[4-(4-アセトアミドベンゼンスルホニルアミノベンジル)-1-(4-*tert*-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミドから、実施例6の(3)と同様の方法によりN-(2-フルオロベンジル)-5-[4-(4-アセトアミドベンゼンスルホニルアミノ)ベンジル]-1-(4-アミノメチルフェニル)-2, 4-ジオキソ-

2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩を合成した。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.12 (1.5H, s), 2.41 (1.5H, s), 2.83-2.95 (2H, m), 3.89-4.00 (3H, m), 4.31 (2H, bs), 5.14 (1H, d, J=15.6Hz), 5.63 (1H, d, J=15.6Hz),
5 6.77-8.00 (22H, m), 8.40 (3H, bs), 8.64 (1H, bs).

実施例28

N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-[4-[4-(フェニルカルバモイルアミノ)ベンジル]-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩
10

(1) N-(2-フルオロベンジル)-5-(4-アミノベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 メチルエステル (0.25 g, 0.45 mmol) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液にイソシアヌ酸フェニル (0.058 ml, 0.54 mmol) を添加して室温で12時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残留物をジイソプロピルエーテルから固体化して、N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-5-[4-[4-(フェニルカルバモイル)アミノ]ベンジル]-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 メチルエステル (0.27 g, 90 %) の固体を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.42 (9H, s), 3.18 (2H, d, J=7.0Hz), 3.66 (3H, s), 3.92 (1H, t, J=7.0Hz), 4.11 (2H, d, J=4.0Hz), 4.45 (1H, d, J=14.0Hz), 5.33 (1H, bs), 5.90 (1H, d, J=14.0Hz), 6.33 (2H, d, J=8.4Hz), 6.78-7.61 (16H, m), 7.92 (1H, bs).

25 (2) N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-5-[4-[4-(フェニルカルバモイル)アミノ]ベンジル]-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 メチルエステルから、実施例6の(2), (3), (4)と同様の方法によりN-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェ

ニル)-5-[4-[4-(フェニルカルバモイルアミノ)ベンジル]-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩を合成した。

元素分析値 $C_{39}H_{36}N_6O_4ClF \cdot 1.5H_2O$ として

理論値: C, 63.80; H, 5.35; N, 11.45.

5 実測値: C, 63.97; H, 5.44; N, 11.24.

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 2.71-3.01(2H, m), 3.90(1H, t, J=7.0Hz), 3.98(2H, bs), 4.29(2H, d, J=5.4Hz), 4.84(1H, d, J=14.8Hz), 5.61(1H, d, J=15.0Hz), 6.66(2H, d, J=8.0Hz), 6.77(1H, d, J=8.0Hz), 6.91-7.48(17H, m), 7.82(1H, d, J=7.4Hz), 8.30(3H, bs), 8.61(1H, t, J=5.4Hz), 9.77(1H, bs), 9.20(1H, s).

10

実施例29

N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-(4-プロモベンジル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

15 (1) [4-[2-(4-プロモベンジルアミノ)フェニルアミノ]ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル

[4-(2-アミノフェニルアミノ)ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル (10.0 g, 32.0 mmol), 4-プロモベンズアルデヒド (5.92 ml, 32 mmol) のメタノール溶液 (250 ml) に酢酸 (3.66 ml, 64 mmol) を添加した。得られた混合物を0°Cで30分攪拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (2.44 g, 40 mmol) を添加した。その後、60°Cで1時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して [4-[2-(4-プロモベンジルアミノ)フェニルアミノ]ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル (15 g, 97 %) の結晶を得た。

20 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.45(9H, s), 4.21(2H, d, J=5.6Hz), 4.30(2H, s), 4.75(2H, bs), 5.12(1H, bs), 6.59-7.26(10H, m), 7.42(2H, d, J=8.4Hz).

(2) N-(4-プロモベンジル)-N-[2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フ

エニルアミノ]フェニル]マロナミド酸 エチルエステル

[3-[2-(4-プロモベンジルアミノ)フェニルアミノ]ベンジル]カルバミド酸
 tert-ブチルエステル(15.0 g, 31.1 mmol)のテトラヒドロフラン(250 ml)の氷冷し
 た攪拌溶液にトリエチルアミン(4.77 ml, 34.2 mmol)およびエチルマロニルクロリ
 ド(4.38 ml, 34.2 mmol)のテトラヒドロフラン(10 ml)溶液を添加した。得られた混
 合物を0°Cで1時間攪拌した後、トリエチルアミン(2.17 ml, 15.6 mmol)およびエチ
 ルマロニルクロリド(2.0 ml, 15.6 mmol)のテトラヒドロフラン(3 ml)溶液を追加
 した。反応液を0°Cで10分間攪拌した後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出
 液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物を
 10 シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(4-プロモベンジル)-N-[2-(4-
 tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニルアミノ]フェニルマロナミド酸
 エチルエステル(14.9 g, 81 %)の油状物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.18(3H, t, J=7.0Hz), 1.47(9H, s), 3.23(1H, d, J=16.2Hz),
 3.34(1H, d, J=16.2Hz), 4.08(2H, q, J=7.0Hz), 4.26(2H, d, J=5.6Hz), 4.71(1H,
 15 d, J=13.8Hz), 4.82(1H, bs), 4.91(1H, d, J=13.8Hz), 5.83(1H, s), 6.75-
 7.27(10H, m), 7.37(2H, d, J=6.2Hz).

(3) N-(4-プロモベンジル)-N-[2-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェ
 ニルアミノ]フェニルマロナミド酸

N-(4-プロオベンジル)-N-[2-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニ
 ルアミノ]フェニルマロナミド酸 エチルエステル(14.3 g, 24.0 mmol)のテトラヒ
 ドロフラン(52 ml)とメタノール(154 ml)の氷冷した攪拌溶液に1規定 水酸化ナト
 リウム水溶液(48 ml, 48 mmol)を添加した。得られた混合物を0°Cで10分間、室温
 で3時間攪拌した。反応液に水を加えて、ジイソプロピルエーテルで洗浄した。硫
 酸水素カリウム(6.54 g, 48 mmol)を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水
 洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、N-(4-プロモベン
 ジル)-N-[2-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニルアミノ]フェニル
 マロナミド酸 (11.0 g, 81 %)の油状物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.46 (9H, s), 3.24 (2H, s), 4.23 (2H, d, J=5.8Hz), 4.63 (1H, d, J=14.4Hz), 4.86 (1H, bs), 5.03 (1H, d, J=14.4Hz), 5.25 (1H, bs), 6.72 (2H, d, J=8.4Hz), 6.86-7.26 (8H, m), 7.42 (2H, d, J=8.4Hz).

5 (4) 5-(4-プロモベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン
 N-(4-プロモベンジル)-N-[2-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニルアミノ]フェニルマロナミド酸(10.8 g, 19 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(500 ml)の氷冷した攪拌溶液に4-ジメチルアミノピリジン(2.32 g, 19 mmol)と塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(10.9 g, 57 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で18時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、5-(4-プロモベンジル)-1-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン(6.11 g, 58 %)の油状物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.47 (9H, s), 3.55 (2H, s), 4.30 (2H, d, J=5.8Hz), 4.64 (1H, d, J=14.8Hz), 4.87 (1H, bs), 5.79 (1H, d, J=14.8Hz), 6.63 (2H, d, J=8.4Hz), 6.84 (1H, d, J=8.2Hz), 7.04-7.40 (8H, m), 7.47 (1H, d, J=8.2Hz).

20 (5) 5-(4-プロモベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸メチルエステル
 5-(4-プロモベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン(6.0 g, 10.9 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(100 ml)の攪拌溶液に60% 油性水素化ナトリウム(0.959 g, 24.0 mmol)を添加した。室温で30分攪拌後、プロモ酢酸メチル(1.24 ml, 13.1 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で10分間攪拌後、反応液を冰水

25 中和した。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、5-(4-プロモベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸メチルエステル(4.0 g, 6.7 mmol)を得た。

に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、5-(4-プロモベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 メチルエステル(3.5 g, 52 %)の固体を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.46 (9H, s), 3.13-3.17 (2H, m), 3.70 (3H, s), 3.93 (1H, t, J=6.8Hz), 4.30 (2H, d, J=6.2Hz), 4.69 (1H, d, J=15.0Hz), 4.86 (1H, bs), 5.74 (1H, d, J=15.0Hz), 6.59 (2H, d, J=8.2Hz), 6.87 (1H, d, J=8.2Hz), 7.02-7.39 (8H, m), 7.50 (1H, d, J=7.0Hz).

10

(6) 5-(4-プロモベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸
 5-(4-プロモベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 メチルエ
 15 ステル(3.40 g, 5.46 mmol)のテトラヒドロフラン(100 ml)とメタノール(100 ml)
 の攪拌溶液に1規定 水酸化ナトリウム水溶液(25 ml, 25 mmol)を添加した。得られ
 た混合物を60°Cで1時間攪拌した。反応液を冷却後、水と硫酸水素カリウム(3.40
 g, 25 mmol)を添加した。酢酸エチルで抽出して、水洗した後、無水硫酸マグネシ
 20 ウムで乾燥した。減圧下濃縮して、5-(4-プロモベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカ
 ルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベ
 25 ナンゾジアゼピン-3-酢酸(3.3 g, 98 %)の非結晶性固体を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.46 (9H, s), 3.16 (2H, t, J=7.6Hz), 3.92 (1H, t, J=6.8Hz),
 4.29 (2H, d, J=5.4Hz), 4.73 (1H, d, J=15.0Hz), 5.01 (1H, t, J=5.4Hz), 5.68 (1H,
 d, J=15.0Hz), 6.62 (2H, d, J=8.6Hz), 6.85 (1H, d, J=8.0Hz), 7.03-7.29 (6H, m),
 25 7.36 (2H, d, J=8.6Hz), 7.47 (1H, d, J=8.0Hz).

(7) N-(2-フルオロベンジル)-5-(4-プロモベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボ
 ニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベン

ゾジアゼピン-3-アセトアミド

5-(4-プロモベンジル)-1-(4-*tert*-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸(2.5 g, 4.1 mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(25 ml)の氷冷した攪拌溶液に、2-フルオロベンジルアミン(0.52 ml, 4.5 mmol), シアノリン酸ジエチル(0.74 ml, 4.9 mmol), トリエチルアミン(0.69 ml, 4.9 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で12時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残留物をジエチルエーテルから固形化して N-(2-フルオロベンジル)-5-(4-プロモベンジル)-1-(4-*tert*-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド(1.9 mg, 65 %)の非結晶性固体を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.46(9H, s), 3.00(2H, d, J=6.6Hz), 4.04(1H, t, J=6.6Hz), 4.29(2H, d, J=6.0Hz), 4.39-4.59(2H, m), 4.68(1H, d, J=15.0Hz), 4.85(1H, bs), 5.71(1H, d, J=15.0Hz), 6.31(1H, bs), 6.54(2H, d, J=8.4Hz), 6.82(1H, d, J=8.0Hz), 7.00-7.37(12H, m), 7.46(1H, d, J=8.4Hz).

(8) N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-(4-プロモベンジル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

N-(2-フルオロベンジル)-5-(4-プロモベンジル)-1-(4-*tert*-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド(200 mg, 0.28 mmol)の酢酸エチル(1 ml)の攪拌溶液に、4規定の塩化水素 酢酸エチル溶液(1 ml)を加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残留物をエチルエーテルから結晶化して N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-(4-プロモベンジル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩(180 mg, 97 %)の結晶を得た。

融点176-178°C

元素分析値 $C_{32}H_{29}N_4O_3BrClF \cdot 1.5H_2O$ として

理論値: C, 57.37; H, 4.66; N, 8.36.

実測値: C, 57.43; H, 4.60; N, 8.10.

1H -NMR (DMSO-d₆) δ : 2.74-2.97(2H, m), 3.91(1H, t, J=4.8Hz), 4.04(2H, d, J=6.2Hz), 4.29(2H, d, J=5.4Hz), 4.97(1H, d, J=15.6Hz), 5.56(1H, d, J=15.6Hz), 6.72-7.49(15H, m), 7.77(1H, d, J=7.4Hz), 8.23(3H, bs), 8.61(1H, t, J=5.4Hz).

実施例30

N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-[4-(3-チエニル)ベンジル]-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセト

アミド 塩酸塩

(1) N-(2-フルオロベンジル)-5-(4-プロモベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド(0.36 g, 0.5 mmol), 3-チオフェンボロン酸(0.077 g, 0.6 mmol), 炭酸ナトリウム(0.132 g, 1.25 mmol), トルエン(25 ml), エタノール(5 ml)と水(5 ml)の混合物をアルゴン雰囲気下に室温で30分攪拌した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(34.7 mg, 0.03 mmol)を添加した後、15時間加熱還流した。反応液を冷却後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水及ブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残留物を酢酸エチルから固形化してN-(2-フルオロベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-5-[4-(3-チエニル)ベンジル]-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド(0.17 g, 47 %)の固体を得た。

1H -NMR (CDCl₃) δ : 1.45(9H, s), 3.02(2H, d, J=7.0Hz), 4.05(1H, t, J=7.0Hz), 4.21(2H, d, J=5.8Hz), 4.38-4.58(2H, m), 4.73(1H, d, J=15.0Hz), 4.77(1H, bs), 5.80(1H, d, J=15.0Hz), 6.31(1H, bs), 6.55(2H, d, J=8.4Hz), 6.81(1H, d, J=8.4Hz), 6.99-7.62(16H, m).

(2) N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-[4-(3-チエニル)ベ
ンジル]-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセ

トアミド 塩酸塩

N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニ

5 ル)-5-[4-(3-チエニル)ベンジル]-2, 4-ジオキソ-2, 3, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ペ
ンゾジアゼピン-3-アセトアミド(168 mg, 0.23 mmol)の酢酸エチル(1 ml)の搅拌溶
液に、4規定の塩化水素 酢酸エチル溶液(1 ml)を加えた。得られた混合物を室温
で1時間搅拌した後、減圧下濃縮した。残留物をエチルエーテルから結晶化して
N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-[4-(3-チエニル)ベンジ
10 ル]-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトア
ミド 塩酸塩(142 mg, 93 %)の結晶を得た。

融点188-189°C

元素分析値 C₃₆H₃₂N₄O₃ClFS·1.8H₂O として

理論値: C, 62.88; H, 5.22; N, 8.15.

15 実測値: C, 62.94; H, 5.12; N, 8.06.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 2.81-3.03(2H, m), 3.91-4.05(3H, m), 4.31(2H, d, J=5.8Hz),
4.99(1H, d, J=15.2Hz), 5.63(1H, d, J=15.2Hz), 6.77-7.83(19H, m), 8.28(3H,
bs), 8.61(1H, t, J=6.2Hz).

20 実施例31

N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-[4-(2-チエニル)ベン
ジル]-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセト

アミド 塩酸塩

(1) N-(2-フルオロベンジル)-5-(4-ブロモベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボ
ニルアミノメチルフェニル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾ
ジアゼピン-3-アセトアミド(0.36 g, 0.5 mmol), 2-チオフェンボロン酸(0.077 g,
25 0.6 mmol), 炭酸ナトリウム(0.132 g, 1.25 mmol), トルエン(25 ml), エタノール
0.6 mmol), 炭酸ナトリウム(0.132 g, 1.25 mmol), トルエン(25 ml), エタノール
(5 ml)と水(5 ml)の混合物をアルゴン雰囲気下に室温で30分搅拌した。テトラキス

(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (34.7 mg, 0.03 mmol)を添加した後、15
 時間加熱還流した。反応液を冷却後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液
 を水及ブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残
 留物を酢酸エチルから固形化してN-(2-フルオロベンジル)-1-(4-tert-ブトキシ-
 5 カルボニルアミノメチルフェニル)-5-[4-(2-チエニル)ベンジル]-2,4-ジオキソ-
 2.3,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド (0.14 g, 39 %) の
 固体を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.45 (9H, s), 3.02 (2H, d, J=7.0Hz), 4.06 (1H, t, J=7.0Hz),
 10 4.21 (2H, d, J=6.0Hz), 4.41-4.59 (2H, m), 4.72 (1H, d, J=14.6Hz), 4.75 (1H, bs),
 5.80 (1H, d, J=14.6Hz), 6.29 (1H, bs), 6.57 (2H, d, J=8.4Hz), 6.82 (1H, d,
 J=7.2Hz), 6.99-7.54 (16H, m).

(2) N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-[4-(2-チエニル)ベ
 ンジル]-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセ
 15 トアミド 塩酸塩

N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニ
 ル)-5-[4-(2-チエニル)ベンジル]-2,4-ジオキソ-2,3,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベ
 ンゾジアゼピン-3-アセトアミド (0.14 g, 0.2 mmol) の酢酸エチル (1 ml) の攪拌溶
 液に、4規定の塩化水素 酢酸エチル溶液 (1 ml) を加えた。得られた混合物を室温
 20 で1時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残留物をエチルエーテルから結晶化して
 N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-[4-(2-チエニル)ベンジ
 ル]-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトア
 ル
 25 ミド 塩酸塩 (113 mg, 88 %) の結晶を得た。

融点 185-187°C

元素分析値 C₃₆H₃₂N₄O₃ClFS·1.5H₂O として

理論値: C, 63.38; H, 5.17; N, 8.21.

実測値: C, 63.64; H, 5.17; N, 8.23.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.82-2.94 (2H, m), 3.90-4.05 (3H, m), 4.30 (2H, d, J=6.4Hz),

5.00(1H, d, J=15.6Hz), 5.60(1H, d, J=15.6Hz), 6.75-7.57(18H, m), 7.80(1H, d, J=8.0Hz), 8.19(3H, bs), 8.61(1H, t, J=5.4Hz).

実施例32

5 1-(4-アミノメチルフェニル)-5-(4-ビフェニルメチル)-3-(2-フルオロベンジル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン 塩酸塩
 (1) 5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン(310 mg, 0.57 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(3 ml)の搅拌溶液に60% 油性水素化ナトリウム(50 mg, 1.25 mmol)を添加した。室温で20分搅拌後、2-フルオロベンジルクロリド(0.081 ml, 0.68 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で10分間搅拌後、反応液を冰水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-3-(2-フルオロベンジル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン(73 mg, 20 %)の固体を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.44(9H, s), 3.43-3.53(2H, m), 3.72(1H, t, J=7.0Hz), 4.20(2H, d, J=5.8Hz), 4.71(1H, d, J=14.6Hz), 4.75(1H, bs), 5.85(1H, d, J=14.6Hz), 6.54(2H, d, J=8.0Hz), 6.80(1H, d, J=8.4Hz), 6.89-7.55(18H, m).

20 (2) 1-(4-アミノメチルフェニル)-5-(4-ビフェニルメチル)-3-(2-フルオロベンジル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン 塩酸塩
 5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-3-(2-フルオロベンジル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン(73 mg, 0.11 mmol)の酢酸エチル(1 ml)の搅拌溶液に、4規定の塩化水素 酢酸エチル溶液(1 ml)を加えた。得られた混合物を室温で1時間搅拌した後、減圧下濃縮した。残留物をエチルエーテルから結晶化して 1-(4-アミノメチルフェニル)-5-(4-ビフェニルメチル)-3-(2-フルオロベンジル)-2,4-ジオキソ-

2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン 塩酸塩(61 mg, 93 %)の結晶を得た。

融点172-174°C

元素分析値 $C_{36}H_{31}N_3O_2ClF \cdot 1/2H_2O$ として

5 理論値: C, 71. 93; H, 5. 37; N, 6. 99.

実測値: C, 71. 55; H, 5. 53; N, 6. 83.

1H -NMR(DMSO-d₆) δ : 3. 14-3. 36(2H, m), 3. 86(1H, t, J=7. 6Hz), 3. 96(2H, s), 4. 98(1H, d, J=15. 0Hz), 5. 65(1H, d, J=15. 0Hz), 6. 74-7. 64(20H, m), 7. 82(1H, d, J=8. 0Hz), 8. 32(3H, bs).

10

実施例33

1-(4-アミノメチルフェニル)-5-(4-ビフェニルメチル)-3-(3, 4-ジクロロベンジル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン 塩酸塩

(1) 5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン(310 mg, 0. 57 mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(3 ml)の攪拌溶液に60% 油性水素化ナトリウム(50 mg, 1. 25 mmol)を添加した。室温で20分攪拌後、3, 4-ジクロロベンジルクロリド(0. 094 ml, 0. 68 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で10分間攪拌後、反応液を冰水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-3-(3, 4-ジクロロベンジル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン(220 mg, 55 %)の固体を得た。

1H -NMR(CDCl₃) δ : 1. 44(9H, s), 3. 34-3. 56(3H, m), 4. 21(2H, d, J=6. 0Hz), 4. 74(1H, d, J=14. 8Hz), 4. 78(1H, bs), 5. 83(1H, d, J=14. 8Hz), 6. 54(2H, d, J=8. 4Hz), 6. 82(1H, d, J=8. 0Hz), 7. 05-7. 56(17H, m).

(2) 1-(4-アミノメチルフェニル)-5-(4-ビフェニルメチル)-3-(3, 4-ジクロロベン

ジル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン 塩酸塩
 5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル
)-3-(3, 4-ジクロロベンジル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベン
 ゾジアゼピン(180 mg, 0.25 mmol)の酢酸エチル(1 ml)の攪拌溶液に、4規定の塩化
 5 水素 酢酸エチル溶液(1 ml)を加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌した後、
 減圧下濃縮した。残留物をエチルエーテルから結晶化して 1-(4-アミノメチルフ
 エニル)-5-(4-ビフェニルメチル)-3-(3, 4-ジクロロベンジル)-2, 4-ジオキソ-
 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン 塩酸塩(162 mg, 98 %)の結晶を
 得た。

10 融点175-176°C

元素分析値 $C_{35}H_{30}N_3O_2Cl_3 \cdot 0.6H_2O$ として

理論値: C, 66.13; H, 4.81; N, 6.43.

実測値: C, 66.00; H, 5.04; N, 6.35.

1H -NMR(DMSO-d₆) δ : 3.17-3.35(2H, m), 3.85(1H, t, J=6.4Hz), 3.97(2H, s),
 15 5.00(1H, d, J=15.4Hz), 5.62(1H, d, J=15.4Hz), 6.75-7.64(19H, m), 7.77(1H, d,
 J=8.8Hz), 8.28(3H, bs).

実施例34

N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-(ベンジル)-2, 4-ジオ
 20 キソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩
 実施例1の(3)で得られた[4-(2-アミノフェニルアミノ)ベンジル]カルバミド酸
 tert-ブチルエステルとベンズアルデヒドから実施例11と同様の方法によりN-(2-
 フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-(ベンジル)-2, 4-ジオキソ-
 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩の結
 25 晶を得た。

融点176-178°C

元素分析値 $C_{32}H_{30}N_4O_3ClF \cdot 1.5H_2O$ として

理論値: C, 64.05; H, 5.54; N, 9.34.

実測値: C, 63.98; H, 5.55; N, 9.16.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.78-3.02 (2H, m), 3.93 (1H, t, J=7.0Hz), 4.05 (2H, d, J=7.0Hz), 4.31 (2H, d, J=5.6Hz), 4.97 (1H, d, J=15.0Hz), 5.67 (1H, d, J=15.0Hz), 6.66 (2H, d, J=8.4Hz), 6.89 (1H, dd, J=1.4, 8.2Hz), 7.13-7.45 (13H, m), 7.84 (1H, dd, J=1.4, 8.2Hz), 8.34 (3H, bs), 8.63 (1H, t, J=6.0Hz).

5

実施例35

N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-(4-ベンジルオキシペ
ンジル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-ア

10 セトアミド 塩酸塩

(1) N-(2-フルオロベンジル)-5-(4-ベンジルオキシベンジル)-1-(4-tert-ブトキ
シカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-
1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド

実施例1の(3)で得られた[4-(2-アミノフェニルアミノ)ベンジル]カルバミド酸
15 tert-ブチルエステルと4-ベンジルオキシベンズアルデヒドを用いて実施例11の
(1)、(2)と同様の方法によりN-(2-フルオロベンジル)-5-(4-ベンジルオキシベンジ
ル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-
2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミドの非結晶性固
体を得た。

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.45 (9H, s), 3.01 (2H, d, J=6.8Hz), 3.99 (1H, t, J=6.8Hz),
4.24 (2H, d, J=5.6Hz), 4.48 (2H, t, J=5.8Hz), 4.67 (1H, d, J=15.0Hz), 4.79 (1H,
bs), 5.00 (2H, s), 5.71 (1H, d, J=15.0Hz), 6.34 (1H, t, J=5.8Hz), 6.61 (2H, d,
J=8.4Hz), 6.79-7.41 (18H, m), 7.48 (1H, d, J=8.0Hz).

25 (2) N-(2-フルオロベンジル)-5-(4-ベンジルオキシベンジル)-1-(4-tert-ブトキ
シカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-
1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド (50mg, 0.067mmol) の酢酸エチル (1ml) の
攪拌溶液に、4規定の塩化水素酢酸エチル溶液 (1ml) を加えた。得られた混合物を

室温で1時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残留物をエチルエーテルから結晶化して N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-(4-ベンジルオキシベンジル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩(41mg, 90%)の結晶を得た。

5 融点155-157°C

元素分析値 $C_{39}H_{36}N_4O_4ClF \cdot H_2O$ として

理論値: C, 67. 19; H, 5. 49; N, 8. 09.

実測値: C, 67. 46; H, 5. 25; N, 7. 96.

1H -NMR(DMSO-d₆) δ : 2. 76-3. 02(2H, m), 3. 91(1H, t, J=7. 4Hz), 4. 02(2H, d, J=5. 6Hz), 4. 30(2H, d, J=5. 6Hz), 4. 89(1H, d, J=15. 0Hz), 5. 08(2H, s), 5. 59(1H, d, J=15. 0Hz), 6. 72-7. 55(20H, m), 7. 82(1H, d, J=8. 4Hz), 8. 28(3H, bs), 8. 62(1H, t, J=5. 2Hz).

実施例36

15 N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-(4-ヒドロキシベンジル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

(1) N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-5-(4-ヒドロキシベンジル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド

実施例35の(1)で得られたN-(2-フルオロベンジル)-5-(4-ベンジルオキシベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド(145 mg, 0. 196 mmol)の酢酸エチル(2 ml)とメタノール(2 ml)溶液に5% 炭素担持パラジウム(60 mg)を添加した。得られた混合物を常温常圧条件下に4時間水素添加した。反応終了後、触媒をろ別して、ろ液を減圧下濃縮した。N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-5-(4-ヒドロキシベンジル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミ

ド(108 mg, 85 %)の結晶を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.44(9H, s), 2.90(1H, dd, J=7.4, 15.4Hz), 3.15(1H, dd, J=7.4, 15.4Hz), 4.05(1H, t, J=7.4Hz), 4.24(2H, d, J=5.4Hz), 4.38-4.51(4H, m), 5.49(1H, bs), 5.78(1H, d, J=15.2Hz), 6.11(1H, bs), 6.23-6.33(2H, m), 6.71-7.51(13H, m), 7.53(1H, d, J=8.8Hz).

(2) N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-(4-ヒドロキシベンジル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-5-(4-ヒドロキシベンジル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド(100mg, 0.15mmol)の酢酸エチル(1ml)の攪拌溶液に、4規定の塩化水素酢酸エチル溶液(1ml)を加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残留物をエチルエーテルから結晶化して N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-(4-ヒドロキシベンジル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩(81mg, 90%)の結晶を得た。

融点196-199℃

元素分析値 C₃₂H₃₀N₄O₄C1F·2H₂O として

理論値: C, 61.49; H, 5.48; N, 8.96.

実測値: C, 61.12; H, 5.12; N, 8.55.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 2.52-2.69(2H, m), 3.66(1H, t, J=7.0Hz), 3.69-3.80(2H, m), 4.07(2H, d, J=5.8Hz), 4.57(1H, d, J=14.6Hz), 5.34(1H, d, J=14.6Hz), 6.40-6.57(5H, m), 6.70(2H, d, J=8.4Hz), 6.90-7.22(8H, m), 7.60(1H, d, J=8.0Hz), 8.09(3H, bs), 8.39(1H, t, J=5.8Hz), 9.20(1H, bs).

実施例37

N-(2-フルオロベンジル)-5-(4-アセトアミドベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

ニル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセ

トアミド 塩酸塩

実施例1の(3)で得られた[4-(2-アミノフェニルアミノ)ベンジル]カルバミド酸

tert-ブチルエステルと4-アセトアミドベンズアルデヒドから実施例11と同様の方

5 法によりN-(2-フルオロベンジル)-5-(4-アセトアミドベンジル)-1-(4-アミノメチ

ルフェニル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-

3-アセトアミド 塩酸塩の結晶を得た。

融点206-208°C

元素分析値 C₃₄H₃₃N₅O₄ClF·1. 2H₂O として

10 理論値: C, 62. 66; H, 5. 47; N, 10. 74.

実測値: C, 62. 85; H, 5. 69; N, 10. 44.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 2. 05(3H, s), 2. 68-3. 00(2H, m), 3. 90(1H, t, J=7. 2Hz),

4. 01(2H, d, J=5. 4Hz), 4. 29(2H, d, J=5. 0Hz), 4. 89(1H, d, J=15. 0Hz), 5. 56(2H,

d, J=15. 0Hz), 6. 72-7. 48(15H, m), 7. 78(1H, d, J=8. 0Hz), 8. 35(3H, bs), 8. 62(1H,

15 t, J=5. 0Hz), 10. 07(1H, bs).

実施例38

N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-(4-クロロベンジル)-

2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミ

20 ド 塩酸塩

実施例1の(3)で得られた[4-(2-アミノフェニルアミノ)ベンジル]カルバミド酸

tert-ブチルエステルと4-クロロベンズアルデヒドから実施例11と同様の方法によ

りN-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-(4-クロロベンジル)-

2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミ

25 ド 塩酸塩の結晶を得た。

融点177-179°C

元素分析値 C₃₂H₂₉N₅O₄Cl₂F·0. 9H₂O として

理論値: C, 61. 62; H, 4. 98; N, 8. 98.

実測値: C, 61. 80; H, 4. 97; N, 8. 85.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 2. 81-3. 02(2H, m), 3. 94(1H, t, J=6. 8Hz), 4. 05(2H, d, J=6. 6Hz), 4. 31(2H, d, J=5. 2Hz), 5. 00(1H, d, J=15. 6Hz), 5. 60(2H, d, J=15. 6Hz), 6. 73-7. 50(15H, m), 7. 80(1H, d, J=8. 4Hz), 8. 33(3H, bs), 8. 64(1H, t, J=5. 2Hz).

5

実施例39

N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-(2, 2-ジメチルプロピル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセト

アミド 塩酸塩

実施例1の(3)で得られた[4-(2-アミノフェニルアミノ)ベンジル]カルバミド酸
10 tert-ブチルエステルとビバルアルデヒドから実施例11と同様の方法によりN-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-(2, 2-ジメチルプロピル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩の結晶を得た。

15 融点187-189°C

元素分析値 C₃₀H₃₄N₄O₃ClF·H₂O として

理論値: C, 63. 09; H, 6. 35; N, 9. 81.

実測値: C, 63. 11; H, 6. 11; N, 9. 71.

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 0. 75(9H, s), 2. 82(2H, d, J=6. 2Hz), 3. 66(1H, d, J=13. 8Hz),
20 3. 85(1H, t, J=6. 2Hz), 4. 06(2H, d, J=6. 6Hz), 4. 27(2H, d, J=5. 6Hz), 4. 42(1H, d, J=13. 8Hz), 6. 86(1H, d, J=8. 2Hz), 7. 11-7. 46(8H, m), 7. 59(2H, d, J=8. 4Hz), 7. 79(1H, d, J=7. 6Hz), 8. 32(3H, bs), 8. 58(1H, t, J=5. 6Hz).

実施例40

N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-(4-トリフルオロメチルベンジル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-

3-アセトアミド 塩酸塩

実施例1の(3)で得られた[4-(2-アミノフェニルアミノ)ベンジル]カルバミド酸

tert-ブチルエステルと4-トリフルオロメチルベンズアルデヒドから実施例11と同様の方法によりN-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-(4-トリフルオロメチルベンジル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩の結晶を得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ : 2.69-3.08 (2H, m), 3.97 (1H, t, J=7.0Hz), 4.04 (2H, d, J=5.6Hz), 4.31 (2H, d, J=5.8Hz), 5.14 (1H, d, J=16.0Hz), 5.64 (1H, d, J=16.0Hz), 6.76-7.43 (13H, m), 7.67 (2H, d, J=8.0Hz), 7.88 (1H, d, J=8.2Hz), 8.35 (3H, bs), 8.65 (1H, t, J=5.8Hz).

10 実施例41

N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-(2-ナフチルメチル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

実施例1の(3)で得られた[4-(2-アミノフェニルアミノ)ベンジル]カルバミド酸
15 tert-ブチルエステルと2-ナフチルアルデヒドから実施例11と同様の方法によりN-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-(2-ナフチルメチル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩の結晶を得た。

融点180-182°C

20 元素分析値 C₃₆H₃₂N₄O₃ClF·1.5H₂O として

理論値: C, 66.51; H, 5.43; N, 8.62.

実測値: C, 66.68; H, 5.28; N, 8.59.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ : 2.79-3.04 (2H, m), 3.95-4.01 (3H, m), 4.31 (2H, d, J=4.8Hz),

5.17 (1H, d, J=15.4Hz), 5.74 (1H, d, J=15.4Hz), 6.71-7.89 (19H, m), 8.31 (3H, bs), 8.63 (1H, t, J=4.8Hz).

実施例42

N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-(4-メトキシベンジル

) -2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトア

ミド 塩酸塩

実施例1の(3)で得られた[4-(2-アミノフェニルアミノ)ベンジル]カルバミド酸
tert-ブチルエステルと4-メトキシベンズアルデヒドから実施例11と同様の方法に

5 よりN-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-(4-メトキシベンジ
ル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセト
アミド 塩酸塩の結晶を得た。

融点170-177°C

元素分析値 $C_{33}H_{32}N_4O_4ClF \cdot H_2O$ として

10 理論値: C, 63.81; H, 5.52; N, 9.02.

実測値: C, 64.00; H, 5.55; N, 8.99.

1H -NMR(DMSO-d₆) δ : 2.75-2.99(2H, m), 3.73(3H, s), 3.88(1H, t, J=6.2Hz),
3.97-4.04(2H, m), 4.28(2H, d, J=5.0Hz), 4.84(1H, d, J=14.6Hz), 5.60(2H, d,
J=14.6Hz), 6.64(2H, d, J=8.0Hz), 6.74-7.42(13H, m), 7.82(1H, d, J=8.0Hz),
15 8.33(3H, bs), 8.60(1H, t, J=5.0Hz).

実施例43

N-(2-フルオロベンジル)-1-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-5-(4-ビフ
エニルメチル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-

20 3-アセトアミド 塩酸塩

(1) 2-メチル-2-(4-ニトロフェニル)プロピオン酸 エチルエステル

2-(4-ニトロフェニル)酢酸 エチルエステル(25.3 g, 0.121 mol)のN,N-ジメチル
ホルムアミド(250 ml)溶液に、60% 油性水素化ナトリウム(10.6 g, 266 mmol)を冰
冷下に攪拌しながら添加した。得られた混合物を室温で20分攪拌した。次いでヨ
ウ化メチル(16.6 ml, 266 mmol)をその反応液に0°Cで加えた後、室温で12時間攪拌
25 した。反応液に氷水を加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無
水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、2-メチル-2-(4-ニトロフェニル
)プロピオン酸 エチルエステル(28 g, 98 %)の油状物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.19 (3H, t, J=7.2Hz), 1.62 (6H, s), 4.14 (2H, q, J=7.2Hz), 7.50 (2H, d, J=8.0Hz), 8.18 (2H, d, J=8.0Hz).

(2) 2-メチル-2-(4-ニトロフェニル)プロピオン酸

5 2-メチル-2-(4-ニトロフェニル)プロピオン酸 エチルエステル(28 g, 118 mmol)のテトラヒドロフラン(200 ml)とメタノール(200 ml)の攪拌溶液に1規定 水酸化ナトリウム水溶液(118 ml, 118 mmol)を添加した。得られた混合物を50℃で2時間攪拌した。反応液に濃塩酸(30 ml)を加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して残留物をジエチルエーテル-ヘキサンから再結晶した。2-メチル-2-(4-ニトロフェニル)プロピオン酸(23.5 g, 95 %)の結晶を得た。

融点 133-134°C

元素分析値 C₁₀H₁₁NO₄ として

理論値: C, 57.41; H, 5.30; N, 6.70.

15 実測値: C, 57.39; H, 5.23; N, 6.71.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.65 (6H, s), 7.57 (2H, d, J=8.8Hz), 8.20 (2H, d, J=8.8Hz).

(3) 1-(4-ニトロフェニル)-1-メチルエチルアミン

2-メチル-2-(4-ニトロフェニル)プロピオン酸(23.5 g, 112 mmol), ジフェニルホスホリルアジド(DPPA)(24.1 ml, 112 mmol), トリエチルアミン(15.6 ml, 112 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミド(200 ml)の混合物を0℃で1.5時間攪拌した。反応液を冰水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残留物にトルエン(200 ml)を加えて、得られた混合物を加熱還流下に5時間攪拌した。その後、反応液に5規定 塩酸(125 ml)を加えて100℃で1時間還流した。反応液を冷却後、5規定 水酸化ナトリウム水溶液(125 ml)を加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、ブラインで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。1-(4-ニトロフェニル)-1-メチルエチルアミン(20 g, 99 %)の油状物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.53 (6H, s), 7.70 (2H, d, J=9.0Hz), 8.18 (2H, d, J=9.0Hz).

(4) [1-(4-ニトロフェニル)-1-メチルエチル]カルバミン酸 tert-ブチルエステル
1-(4-ニトロフェニル)-1-メチルエチルアミン(20 g, 111 mmol)のテトラヒドロフ
5 ラン(200 ml)溶液に二炭酸ジ-tert-ブチル(30.6 ml, 174 mmol)を加えて室温で1
時間攪拌した後、60℃で3時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、水洗
して、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去して、[1-(4-ニト
ロフェニル)-1-メチルエチル]カルバミン酸 tert-ブチルエステル(23.6 g, 80 %)
の固体を得た。

10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.38 (9H, s), 1.64 (6H, s), 5.04 (1H, bs), 7.56 (2H, d, J=9.0Hz),
8.18 (2H, d, J=9.0Hz).

(5) [1-(4-アミノフェニル)-1-メチルエチル]カルバミン酸 tert-ブチルエステル
[1-(4-ニトロフェニル)-1-メチルエチル]カルバミン酸 tert-ブチルエステル
15 (23.6 g, 84.2 mmol)のメタノール(500 ml)溶液に5% 炭素担持パラジウム(2.36 g)
を添加した。得られた混合物を常温常圧条件下に2時間水素添加した。反応終了後
、触媒をろ別して、ろ液を減圧下濃縮した。[1-(4-アミノフェニル)-1-メチルエ
チル]カルバミン酸 tert-ブチルエステル(21 g, 99.5 %)の油状物を得た。

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.37 (9H, s), 1.60 (6H, s), 4.87 (1H, bs), 6.64 (2H, d, J=8.6Hz),
7.19 (2H, d, J=8.6Hz).

(6) [1-メチル-1-[4-[(2-ニトロフェニル)アミノ]フェニル]エチル]カルバミン酸
tert-ブチルエステル
[1-(4-アミノフェニル)-1-メチルエチル]カルバミン酸 tert-ブチルエステル(21
25 g, 83.9 mmol), o-フルオロニトロベンゼン(26.5 ml, 252 mmol)と炭酸カリウム
(11.6 g, 83.9 mmol)の混合液を、140℃で3.5時間攪拌した。反応混合物を冷却後
、酢酸エチルで希釈して水洗した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮
した。残留物をヘキサン-ジイソプロピルエーテルから固形化して[1-メチル-1-

[4-[(2-ニトロフェニル)アミノ]フェニル]エチル]カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル(12 g, 39 %)を固体を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.39(9H, bs), 1.65(6H, s), 4.96(1H, bs), 6.76(1H, t, J=8.4Hz),

7.17-7.24(3H, m), 7.35(1H, d, J=8.4Hz), 7.44(2H, d, J=8.8Hz), 8.19(1H, d,

5 J=8.4Hz), 9.48(1H, bs)

(7) [1-[4-[(2-アミノフェニル)アミノ]フェニル]-1-メチルエチル]カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル

[1-メチル-1-[4-[(2-ニトロフェニル)アミノ]フェニル]エチル]カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル(15.5 g, 41.6 mmol)のメタノール(500 ml)溶液に5% 炭素担持パラジウム(1.6 g)を添加した。得られた混合物を常温常圧条件下に2時間水素添加した。触媒をろ別して、ろ液を減圧下濃縮した。[1-[4-[(2-アミノフェニル)アミノ]フェニル]-1-メチルエチル]カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル(12.7 g, 89 %)の固体を得た。

15 ¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.37(9H, bs), 1.61(6H, s), 3.75(2H, bs), 4.87(1H, bs),
5.16(1H, bs), 6.68-7.26(8H, m).

(8) [1-[4-[[2-(4-ビフェニルメチル)アミノフェニル]アミノ]フェニル]-1-メチルエチル]カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル

20 [1-[4-[(2-アミノフェニル)アミノ]フェニル]-1-メチルエチル]カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル(5.0 g, 14.6 mmol), 4-フェニルベンズアルデヒド(2.66 g, 14.6 mmol)のメタノール溶液(125 ml)に酢酸(1.67 ml)とシアノ水素化ホウ素ナトリウム(1.11g, 18.3 mmol)を添加した。その後、60℃で1時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、[1-[4-[[2-(4-ビフェニルメチル)アミノフェニル]アミノ]フェニル]-1-メチルエチル]カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル(7.2 g, 98 %)の油状物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.37(9H, bs), 1.61(6H, s), 4.39(2H, bs), 4.60(1H, bs),

4. 87(1H, bs), 5. 09(1H, bs), 6. 67-7. 60(17H, m).

(9) N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル)フェニルアミノ]フェニル]マロナミド酸 エチルエステル

5 [1-[4-[2-(4-ビフェニルメチル)アミノフェニル]アミノ]フェニル]-1-メチルエチル]カルバミン酸 tert-ブチルエステル(6. 0 g, 11. 8 mmol)のテトラヒドロフラン(100 ml)の氷冷した攪拌溶液にトリエチルアミン(1. 81 ml, 13 mmol)およびエチルマロニルクロリド(1. 66 ml, 13 mmol)のテトラヒドロフラン(3 ml)溶液を添加した。得られた混合物を0°Cで1時間攪拌した後、トリエチルアミン(0. 822 ml, 10 5. 90 mmol)およびエチルマロニルクロリド(0. 755 ml, 5. 9 mmol)を追加した。反応液を0°Cで5分攪拌後氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル)フェニルアミノ]フェニル]マロナミド酸 エチルエステル(4. 8 g, 65 %)の油状物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1. 27(3H, t, J=7. 4Hz), 1. 37(9H, bs), 1. 58(6H, s), 3. 22(1H, d, J=15. 7Hz), 3. 33(1H, d, J=15. 7Hz), 4. 07(2H, q, J=7. 4Hz), 4. 82(1H, d, J=13. 4Hz), 4. 91(1H, bs), 5. 01(1H, d, J=13. 4Hz), 5. 64(1H, bs), 6. 76-7. 59(17H, m).

20

(10) N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル)フェニルアミノ]フェニル]マロナミド酸

N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル)フェニルアミノ]フェニル]マロナミド酸 エチルエステル(4. 62g, 7. 43 mmol)のテトラヒドロフラン(18 ml)とメタノール(54 ml)の氷冷した攪拌溶液に1規定 水酸化ナトリウム水溶液(14. 9 ml)を添加した。得られた混合物を0°Cで10分間、室温で2時間攪拌した。反応液に水を加えて、ジイソプロピルエーテルで洗浄した。硫酸水素カリウム(2. 0 g, 14. 9 mmol)を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出液

を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル)フェニルアミノ]フェニル]マロナミド酸(3.3 g, 74 %)の油状物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.36(9H, bs), 1.54(6H, s), 3.20(1H, d, J=19.6Hz), 3.31(1H, d, J=19.6Hz), 4.43(1H, d, J=14.4Hz), 4.91(1H, bs), 5.50(1H, d, J=14.4Hz), 6.58(2H, d, J=8.4Hz), 6.88-7.62(15H, m).

(11) 5-(4-ビフェニルメチル)-1-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン

10 ピン

N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル)フェニルアミノ]フェニル]マロナミド酸(2.69 g, 4.53 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(270 ml)の氷冷した攪拌溶液に4-ジメチルアミノピリジン(553 mg, 4.53 mmol)と塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(2.61 g, 13.6 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で48時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、5-(4-ビフェニルメチル)-1-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン(1.41 g, 54 %)の非結晶性固体を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.34(9H, bs), 1.49(3H, s), 1.52(3H, s), 3.57(2H, s), 4.72(1H, d, J=14.8Hz), 4.82(1H, bs), 5.90(1H, d, J=14.8Hz), 6.57(2H, d, J=8.6Hz), 6.85(1H, d, J=7.6Hz), 7.05-7.58(14H, m).

25

(12) 5-(4-ビフェニルメチル)-1-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 メチルエステル

5-(4-ビフェニルメチル)-1-[4-(1-*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン(1.3 g, 2.26 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(20 ml)の攪拌溶液に60% 油性水素化ナトリウム(199 mg, 4.97 mmol)を添加した。室温で30分攪拌後、プロモ酢酸メチル(0.257 ml, 2.71 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で1時間攪拌後、反応液を冰水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、5-(4-ビフェニルメチル)-1-[4-(1-*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 メチルエステル(0.81 g, 56 %)の油状物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.34(9H, bs), 1.47(3H, s), 1.51(3H, s), 3.15-3.20(2H, m), 3.71(3H, s), 3.96(1H, t, J=7.0Hz), 4.75(1H, d, J=14.8Hz), 4.79(1H, bs), 5.86(1H, d, J=14.8Hz), 6.51(2H, d, J=8.8Hz), 6.87(1H, d, J=8.4Hz), 7.07-7.59(14H, m).

15

(13) 5-(4-ビフェニルメチル)-1-[4-(1-*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸

5-(4-ビフェニルメチル)-1-[4-(1-*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 メチルエステル(0.78 g, 1.2 mmol)のテトラヒドロフラン(8 ml)とメタノール(8 ml)の攪拌溶液に1規定 水酸化ナトリウム水溶液(3 ml, 3 mmol)を添加した。得られた混合物を60℃で1時間攪拌した。反応液を冷却後、水と硫酸水素カリウム(0.41 g, 3 mmol)を添加した。酢酸エチルで抽出して、水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して、5-(4-ビフェニルメチル)-1-[4-(1-*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸(0.75 g, 98 %)の油状物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.34 (9H, s), 1.47 (3H, s), 1.50 (3H, s), 3.20 (2H, d, J=6.6Hz), 3.92 (1H, t, J=6.6Hz), 4.76 (1H, d, J=14.4Hz), 4.80 (1H, bs), 5.85 (1H, d, J=14.4Hz), 6.52 (2H, d, J=8.8Hz), 6.87 (1H, d, J=7.4Hz), 7.13-7.59 (14H, m).

5 (14) N-(2-フルオロベンジル)-5-(4-ビフェニルメチル)-1-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド

5-(4-ビフェニルメチル)-1-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 (0.2 g, 0.32 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (2 ml) の氷冷した攪拌溶液に、2-フルオロベンジルアミン (0.057 ml, 0.35 mmol), シアノリン酸ジエチル (0.057 ml, 0.38 mmol), トリエチルアミン (0.057 ml, 0.38 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で12時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残留物をジエチルエーテルから固形化させて N-(2-フルオロベンジル)-5-(4-ビフェニルメチル)-1-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド (160 mg, 69 %) の非結晶性固体を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.35 (9H, bs), 1.47 (3H, s), 1.51 (3H, s), 3.02 (2H, d, J=6.8Hz), 4.06 (1H, t, J=6.8Hz), 4.41-4.62 (2H, m), 4.73 (1H, d, J=14.6Hz), 4.81 (1H, bs), 5.84 (1H, d, J=14.6Hz), 6.37 (1H, t, J=7.0Hz), 6.48 (2H, d, J=8.4Hz), 6.84 (1H, d, J=8.0Hz), 6.99-7.57 (18H, m).

(15) N-(2-フルオロベンジル)-1-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-5-(4-ビフェニルメチル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

N-(2-フルオロベンジル)-5-(4-ビフェニルメチル)-1-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチルエチル)フェニル]-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-

1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド(160 mg, 0.2 mmol)の酢酸エチル(1 ml)の攪拌溶液に、4規定の塩化水素酢酸エチル溶液(1 ml)を加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残留物をエチルエーテルから結晶化して N-(2-フルオロベンジル)-1-[4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル]-5-(4-ビフェニルメチル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩(140 mg, 86 %)の非結晶性固体を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.53(6H, s), 2.76-2.99(2H, m), 3.94(1H, t, J=6.6Hz), 4.30(2H, d, J=5.6Hz), 4.99(1H, d, J=15.2Hz), 5.70(1H, d, J=15.2Hz), 6.66(2H, d, J=8.8Hz), 6.80(1H, d, J=8.4Hz), 7.12-7.68(17H, m), 7.88(1H, d, J=8.4Hz), 8.51(3H, bs), 8.63(1H, t, J=5.6Hz).

実施例 44

N-(2-フルオロベンジル)-1-[4-(アミノメチル)フェニル]-5-(4-ビフェニルメチル)-7-クロロ-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

(1) [4-[(5-クロロ-2-ニトロフェニル)アミノ]ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル
 (4-アミノベンジル)カルバミド酸 tert-ブチルエステルと4-クロロ-2-フルオロニトロベンゼンから実施例1の(1)と同様な方法で合成した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.48(9H, s), 4.35(2H, d, J=5.6Hz), 4.92(1H, bs), 6.72(1H, dd, J=1.0, 9.2Hz), 7.11(1H, d, J=1.0Hz), 7.23(2H, d, J=8.5Hz), 7.37(2H, d, J=8.5Hz), 8.16(1H, d, J=9.2Hz), 9.52(1H, bs).

(2) [4-[(2-アミノ-5-クロロフェニル)アミノ]ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエ斯特ル
 [4-[(5-クロロ-2-ニトロフェニル)アミノ]ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエ斯特ルから実施例1の(2)と同様な方法で合成した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.46 (9H, s), 2.40-2.60 (2H, m), 4.23 (2H, d, J=5.4Hz), 4.78 (1H, bs), 5.23 (1H, bs), 6.70-7.18 (7H, m).

(3) [4-[2-(4-ビフェニルメチルアミノ)-5-クロロフェニル]アミノ]ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル

5 ルバミド酸 tert-ブチルエステル
[4-[2-アミノ-5-クロロフェニル]アミノ]ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステルから実施例1の(3)と同様な方法で合成した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.46 (9H, s), 4.23 (2H, d, J=5.4Hz), 4.36 (2H, s), 4.75 (1H, bs), 5.13 (1H, bs), 6.60-7.60 (15H, m).

10

(4) N-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニルアミノ]フェニル]マロナミド酸 エチルエステル

[4-[2-(4-ビフェニルメチルアミノ)-5-クロロフェニル]アミノ]ベンジル]カルバミド酸 tert-ブチルエステルから実施例43の(9)と同様な方法で合成した。

15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.26 (3H, t, J=7.0Hz), 1.47 (9H, s), 3.29 (1H, d, J=18Hz), 3.30 (1H, d, J=18Hz), 4.09 (2H, q, J=7.0Hz), 4.22 (2H, d, J=5.8Hz), 4.76 (1H, d, J=14.0Hz), 4.75 (1H, bs), 5.04 (1H, d, J=14.0Hz), 5.76 (1H, s), 6.73-6.89 (4H, m), 7.12-7.16 (2H, m), 7.32-7.56 (10H, m).

20 (5) 5-(4-ビフェニルメチル)-1-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニル]-7-クロロ-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピンN-(4-ビフェニルメチル)-N-[2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニルアミノ]フェニル]マロナミド酸 エチルエステルから実施例43の(10), (11)と同様な方法で合成した。

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.45 (9H, s), 3.56 (2H, s), 4.23 (2H, d, J=5.7Hz), 4.66 (1H, d, J=14.8Hz), 4.79 (1H, bs), 5.87 (1H, d, J=14.8Hz), 6.63 (2H, d, J=8.6Hz), 6.80 (1H, d, J=2.6Hz), 7.10-7.56 (13H, m).

(6) 5-(4-ビフェニルメチル)-1-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニル]-7-クロロ-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 メチルエステル

5 5-(4-ビフェニルメチル)-1-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニル]-7-クロロ-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピンから
実施例43の(12)と同様な方法で合成した。

10 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.44(9H, s), 3.16(2H, d, J=7.2Hz), 3.71(3H, s), 3.93(1H, t, J=7.2Hz), 4.22(2H, m), 4.70(1H, d, J=14.6Hz), 4.79(1H, bs), 5.84(1H, d, J=14.6Hz), 6.56(2H, d, J=8.2Hz), 6.82(1H, d, J=2.2Hz), 7.10(1H, d, J=8.2Hz), 7.08-7.57(11H, m).

(7) N-(2-フルオロベンジル)-5-(4-ビフェニルメチル)-1-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニル]-7-クロロ-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド

15 5-(4-ビフェニルメチル)-1-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニル]-7-クロロ-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 メチルエステルから実施例43の(13), (14)と同様な方法で合成した。

20 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.45(9H, s), 3.02(2H, d, J=6.6Hz), 4.04(1H, t, J=6.6Hz), 4.24(2H, m), 4.50(2H, t, J=5.1Hz), 4.68(1H, d, J=14.8Hz), 4.75(1H, bs), 5.83(1H, d, J=14.8Hz), 6.27(1H, m), 6.54(2H, d, J=8.4Hz), 6.79(1H, d, J=2.2Hz), 7.05-7.55(17H, m).

(8) N-(2-フルオロベンジル)-1-[4-(アミノメチル)フェニル]-5-(4-ビフェニルメチル)-7-クロロ-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

25 N-(2-フルオロベンジル)-5-(4-ビフェニルメチル)-1-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニル]-7-クロロ-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミドから実施例43の(15)と同様な方法で合成し

た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.76-3.03 (2H, m), 3.94-4.00 (3H, m), 4.30 (2H, d, J=5.4Hz), 5.50 (1H, d, J=15.2Hz), 5.64 (1H, d, J=15.2Hz), 6.75 (1H, d, J=2.6Hz), 6.82 (2H, d, J=8.0Hz), 7.10-7.65 (16H, m), 7.88 (1H, d, J=9.0Hz), 8.32 (3H, bs), 8.63 (1H, t, J=5.8Hz).

実施例45

N-フェニル-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-(4-ビフェニルメチル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

10

(1) N-フェニル-5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド

実施例1の(6)と同様にして得られた 5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 (0.2 g, 0.33 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (2 ml) の氷冷した攪拌溶液に、アニリン (62 mg, 0.66 mmol), 4-ジメチルアモニオピリジン (40 mg, 0.32 mmol), WSC (73 mg, 0.38 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で12時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残留物をジエチルエーテルから固形化して N-フェニル-5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,4-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド (144 mg, 63 %) の固体を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.44 (9H, s), 3.16-3.23 (2H, m), 4.09 (1H, t, J=7.0Hz), 4.21 (2H, d, J=6.2Hz), 4.75 (1H, bs), 4.79 (1H, d, J=15.0Hz), 5.82 (1H, d, J=15.0Hz), 6.62 (2H, d, J=8.4Hz), 6.83 (1H, dd, J=1.4, 8.2Hz), 7.06-7.56 (18H, m), 7.96 (1H, s).

(2) N-フェニル-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-(4-ビフェニルメチル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド

N-フェニル-5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド(144 mg, 0.21 mmol)の酢酸エチル(1 ml)の攪拌溶液に、4N 塩化水素酢酸エチル溶液(1 ml)を加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残留物をエチルエーテルから固体化して N-フェニル-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-(4-ビフェニルメチル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩(110 mg, 84 %)の非結晶性固体を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 3.06-3.14(2H, m), 3.97-4.10(3H, m), 5.07(1H, d, J=15.0Hz), 5.70(1H, d, J=15.0Hz), 6.85(2H, d, J=8.0Hz), 7.05(1H, t, J=7.2Hz), 7.23-7.63(18H, m), 7.89(1H, d, J=7.8Hz), 8.30(3H, bs), 10.23(1H, s).

15 実施例46

N-(2-フェニルエチル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-(4-ビフェニルメチル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

(1) N-(2-フェニルエチル)-5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド
 5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-酢酸(0.2 g, 0.33 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(2 ml)の氷冷した攪拌溶液に、2-フェニルエチルアミン(0.046 ml, 0.35 mmol), シアノリン酸ジエチル(0.059 ml, 0.40 mmol), トリエチルアミン(0.055 ml, 0.40 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で12時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、

無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残留物をジエチルエーテルから固形化して N-(2-フェニルエチル)-5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド(84 mg, 36 %)の非結晶性固体を得た。

5 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.44(9H, s), 2.81(2H, t, J=7.4Hz), 2.91-2.96(2H, m), 3.50-3.55(2H, m), 4.05(1H, t, J=6.8Hz), 4.21(2H, d, J=5.8Hz), 4.73(1H, bs), 4.77(1H, d, J=14.6Hz), 5.81(1H, d, J=14.6Hz), 5.95(1H, bs), 6.59(2H, d, J=8.4Hz), 6.82(1H, d, J=8.4Hz), 7.07(2H, d, J=8.4Hz), 7.19-7.56(17H, m).

10 (2) N-(2-フェニルエチル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-(4-ビフェニルメチル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

N-(2-フェニルエチル)-5-(4-ビフェニルメチル)-1-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド(84 mg, 0.12 mmol)の酢酸エチル(1 ml)の攪拌溶液に、4規定の塩化水素酢酸エチル溶液(1 ml)を加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残留物をエチルエーテルから固形化して N-(2-フェニルエチル)-1-(4-アミノメチルフェニル)-5-(4-ビフェニルメチル)-2, 4-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩(65 mg, 85 %)の非結晶性固体を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ : 2.66-2.95(2H, m), 3.20-3.27(2H, m), 3.93(1H, t, J=7.0Hz), 3.98(2H, d, J=6.0Hz), 5.05(1H, d, J=15.4Hz), 5.65(1H, d, J=15.4Hz), 6.78-7.65(21H, m), 7.84(1H, d, J=7.6Hz), 8.22(1H, t, J=5.6Hz), 8.23(3H, bs).

25 以下に本発明化合物の薬理作用を具体的に示すが、これらに限定されるものではない。なお、大腸菌を用いての遺伝子操作法は、モレキュラー・クローニング(Molecular Cloning, T. Maniatis ら)、1989年度版に記載の方法に従った。

(1) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ1(SSTR1) DNA

のクローニング

公知のヒト・S S T R 1 c DNAの塩基配列〔プロシージング・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・ユースエー(Proc. Natl. Acad. Sci., USA), 89巻、251-255頁、1992年〕に基づき、DNAオリゴマーS 1-1及びS 1-2を合成した。S 1-1の配列は、5'-GGTCGACCTC AGCTAGGATGTTCCCCAATG-3' (配列番号: 1) であり、S 1-2の配列は、5'-GGTCGACCCGGGCTCAGAGCGTGTGA T-3' (配列番号: 2) である。鑄型としては、ヒト染色体DNA (クロンテック社、カタログ番号CL 6550-1) を用いた。該DNA 0.5 ngに前記のDNAオリゴマーをそれぞれ25 pmol加え、Pfu DNAポリメラーゼ (ストラタジーン(株)) 2.5単位を用いてポリメラーゼ連鎖反応を行った。反応液組成は、該Pfu DNAポリメラーゼに添付された指示書に従った。反応条件は、94℃で1分間、63℃で1分間、75℃で2分間を1サイクルとして、35サイクル繰り返した。反応液を1%アガロースゲルで電気泳動したところ、目的とするサイズ (約1.2 kb) のDNA断片が特異的に増幅されていた。該DNA断片をアガロースゲルから常法に従って回収し、Hinc IIサイトで開裂したpUC118に接続し、コンピテントセルであるエシェリヒアコリ (Escherichia coli) JM109に形質転換した。該DNA断片を含むプラスミドを有する形質転換体を選抜し、蛍光色素を用いた自動塩基配列解析装置ALF DNAシーケンサー (ファルマシア社製造) で挿入DNA断片の塩基配列を確認したところ、塩基配列から予想されるアミノ酸配列は、前記の文献に記載された配列と完全に一致した。

(2) ヒト・スマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ1 (SSTR1) DNAの発現プラスミドの構築

CHO (チャイニーズハムスター卵巣) 細胞での発現ベクターとしては、pAKKO-111を用いた。pAKKO-111は次のように構築した。特開平5-076385号公報に記載のpTB1417からHind III及びCla I処理によってSRαプロモーター及びpolyA付加シグナルを含む1.4 kbのDN

A断片を得た。また、pTB348〔バイオケミカル・アンド・バイオフィジカル・リサーチ・コミュニケーションズ(Biochem. Biophys. Res. Commun.) , 128 , 256-264頁, 1985年〕からClaI及びSalI処理によりジヒドロ葉酸還元酵素(DHFR)遺伝子を含む4.5kbのDNA断片を得た。これらのDNA
5 A断片をT4ポリメラーゼ処理により末端を平滑末端にした後、T4リガーゼにより連結し、pAKKO-111プラスミドを構築した。次に前記(1)で得られたヒト・SSTR1 DNA断片を有するプラスミド5μgを制限酵素SalIで消化した後、1%アガロースゲル電気泳動を行い、ヒト・SSTR1をコードする
10 1.2kbのDNA断片を回収した。そして、前記の発現ベクターpAKKO-111(5.5kb)1μgをSalIで消化し、ヒト・SSTR1 DNA断片を挿入するためのクローニング部位を作成した。該発現ベクター断片と1.2kbのDNA断片をT4DNAリガーゼを用いて結合し、反応液を塩化カルシウム法にて大腸菌JM109に導入し、形質転換体の中からヒト・SSTR1 DNA断片がプロモーターに対して順方向に挿入された発現プラスミドpA1-11-SSTR15を得た。この形質転換体をエシェリヒアコリJM109/pA-1-11-SSTR1と表示する。

(3) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ1(SSTR1)DNAのCHO(dhfr⁻)細胞への導入と発現

20 CHO(dhfr⁻)細胞1X10⁶細胞を、直径8cmのシャーレを用いて、10%ウシ胎児血清を含むHAM F12培地で24時間培養し、この細胞に前記(2)で得たヒト・SSTR1cDNA発現プラスミド1 pA-1-11-SSTR1、10μgをリン酸カルシウム法(セルフェクトトランスフェクションキット; ファルマシア(Cell Pfect Transfection Kit; Pharmacia))で導入した。導入24時間後、培地を10%透析ウシ胎児血清を含むDMEM培地に換えて、本培地でコロニーを形成する細胞(すなわち、DHFR+細胞)を選択した。さらに、選択された細胞を限界希釈法によって単一細胞からクローニングし、ソマトスタチン蛋白質活性を以下の方法で測定した。ヒト・SSTR cDNA発現細胞株を測定

用緩衝液〔50 mMのトリス塩酸、1 mMのEDTA、5 mMの塩化マグネシウム、0.1%のBSA、0.2 mg/mlのバシトラシン、10 µg/mlのロイペプチド、1 µg/mlのペプスタチン、200 units/mlのアプロチニン(pH 7.5)〕で希釈し、細胞数を200 µl当たり 2×10^4 個に調整した。200 µlをチューブに分注し、5 nM [125 I]-ソマトスタチン-14 (200 Ci/mmol, Amersham) 2 µlを添加し、25°C、60分間インキュベーションした。また、非特異的結合量(NSB)を測定するために、ソマトスタチン-14 (10^{-4} M) 2 µlを加えたチューブもインキュベーションした。洗浄用緩衝液〔50 mMのトリス塩酸、1 mMのEDTA、5 mMの塩化マグネシウム(pH 7.5)〕(1.5 ml)を添加し、GF/Fガラス繊維ろ紙(Whatman社)でろ過、さらに同緩衝液(1.5 ml)で洗浄した。ろ紙の [125 I]をγカウンターで測定した。このようにして、ソマトスタチン結合性の高い細胞株、SSTR1-8-3を選択した。

(4) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ2(SSTR2) DNA のクローニング

公知のヒト・SSTR2 cDNAの塩基配列〔プロシージング・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・ユースエー(Proc. Natl. Acad. Sci., USA), 89巻, 251-255頁、1992年〕に基づき、DNAオリゴマーPT-1及びPT-2を合成した。PT-1の配列は、5'-GGTCGACACC ATGGACATGGCGGATGAG-3' (配列番号: 3) であり、PT-2の配列は、5'-GGTCGACAGTTCAAGATACTGGTTTGG-3' (配列番号: 4) である。ヒト下垂体cDNA(クロンテック社、カタログ番号7173-1)を鑄型として用いた。該cDNA 1 ngに前記DNAオリゴマーをそれぞれ25 pmol加え、Taq DNAポリメラーゼ(宝酒造(株)) 2.5単位を用いてポリメラーゼ連鎖反応を行った。反応液組成は、前記Taq DNAポリメラーゼに添付された指示書に従った。反応条件は、94°Cで30秒間、52°Cで20秒間、72°Cで60秒間を1サイクルとして、30サイクル繰り返した。反応液

を 1 %アガロースゲルで電気泳動したところ、目的とするサイズ（約 1. 1 kb）のDNA断片が特異的に増幅されていた。該DNA断片をアガロースゲルから常法に従って回収し、Hinc II サイトで開裂した pUC118 に接続し、コンピテントセルであるエシェリヒア コリ (Escherichia coli) JM109 に形質転換した。
5 該DNA断片を含むプラスミドを有する形質転換体を 2 株 (No. 5 及び No. 7) 選抜し、蛍光色素を用いた自動塩基配列解析装置 373ADNA シーケンサー (アプライドバイオシステム社製) で挿入DNA断片の塩基配列を確認したところ、
No. 5 株の SalI - BstPI 間の 770 ベース断片の配列中に点変異が 1 ケ所
確認され、No. 7 株の BstPI - SalI 間の 360 ベース断片の配列中に点変異
10 が 1 ケ所確認された。そこで、No. 5 株の BstPI - SalI 断片及び No. 7 株の B
stPI - SalI を除いた残りの断片を、アガロース電気泳動で精製し、これら
をライゲーション反応で繋げたプラスミドを構築した。本プラスミドの挿入DNA
断片の塩基配列を確認したところ、前記文献に記載された配列と完全に一致した。

15 (5) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ 2 (SSTR2) DNA
の発現プラスミドの構築

CHO (チャイニーズハムスター卵巣) 細胞での発現ベクターとしては、前記 (2) 記載の pAKKO-111 を用いた。前記 (4) で得られたヒト・SSTR2 cDNA 断片を有するプラスミド 5 μg を制限酵素 SalI で消化した後、1 %アガロースゲル電気泳動を行い、ヒト・SSTR2 をコードする 1. 1 kb のDNA 断片を回収した。そして、前記発現ベクター pAKKO-111 (5. 5 kb) 1 μg を SalI で消化し、ヒト・SSTR2 DNA 断片を挿入するためのクローニング部位を作成した。該発現ベクター断片と 1. 1 kb のDNA 断片を T4 DNA リガーゼを用いて結合し、反応液を塩化カルシウム法にて大腸菌 JM109 に導入し、形質転換体の中からヒト・SSTR2 DNA 断片がプロモーターに対して順方向に挿入された発現プラスミド pAC01 を得た。この形質転換体をエシェリヒア コリ (Escherichia coli) JM109 / pAC01 と表示する。

(6) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ2 (SSTR2) DNA のCHO (d h f r⁻) 細胞への導入と発現

CHO (d h f r⁻) 細胞 1 X 10⁶細胞を、直径 8 cmのシャーレを用いて、10 %ウシ胎児血清を含むハムF12培地で24時間培養し、この細胞に前記(5)で得たヒト・SSTR2 cDNA発現プラスミド pAC01、10 μgをリン酸カルシウム法 (Cell Pfect Transfection Kit; Pharmacia) で導入した。導入24時間後、培地を10 %透析ウシ胎児血清を含むDMEM培地に換えて、本培地でコロニーを形成する細胞 (すなわち、DHF R⁺細胞) を選択した。さらに、選択された細胞を限界希釈法によって単一細胞からクローニングし、ヒト・SSTR2を高発現する細胞株、SSTR2-HS5-9を選択した。

(7) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ3 (SSTR3) DNA のクローニング

公知のヒト・SSTR3 cDNAの塩基配列 [モレキュラーエンドクリノロジー (Mol. Endocrinol.) , 6巻, 2136-2142頁, 1992年] に基づき、DNAオリゴマー、S3-1及びS3-2を合成した。S3-1の配列は、5' - G G T C G A C C T C A A C C A T G G A C A T G C T T C A T C - 3' (配列番号: 5) であり、S3-2の配列は、5' - G G T C G A C T T T C C C C A G G C C C T A C A G G T A - 3' (配列番号: 6) である。錆型としては、ヒト染色体DNA (クロンテック社、カタログ番号CL6550-1) を用いた。該DNA 0.5 ngに前記DNAオリゴマーをそれぞれ25 pmol加え、Pfu DNAポリメラーゼ (ストラタジーン(株)) 2.5 単位を用いてポリメラーゼ連鎖反応を行った。反応液組成は、Pfu DNAポリメラーゼに添付された指示書に従った。反応条件は、94°Cで1分間、63°Cで1分間、75°Cで2分間を1サイクルとして、35サイクル繰り返した。反応液を1%アガロースゲルで電気泳動したところ、目的とするサイズ (約1.3 kb) のDNA断片が特異的に増幅されていた。塩基配列から予想されるアミノ酸配列は、前記文献に記載された配列と完全に一致した。

(8) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ3 (SSTR3) DNA の発現プラスミドの構築

CHO細胞での発現ベクターとしては、前記(2)記載のpAKKO-111を用いた。前記(7)で得られたヒト・SSTR3 DNA断片を有するプラスミド 5 μg を制限酵素Sal I で消化した後、1%アガロースゲル電気泳動を行い、ヒト・SSTR3をコードする1.3 kbのDNA断片を回収した。そして、前記の発現ベクターpAKKO-111 (5.5 kb) 1 μg をSal I で消化し、ヒト・SSTR3 DNA断片を挿入するためのクローニング部位を作成した。該発現ベクターと1.3 kbのDNA断片とをT4DNAリガーゼを用いて結合し、反応液を塩化カルシウム法にて大腸菌JM109に導入し、形質転換体の中からヒト・SSTR3 DNA断片がプロモーターに対して順方向に挿入された発現プラスミドpA1-11-SSTR3を得た。この形質転換体をエシエリヒアコリ (Escherichia coli) JM109/pA-1-11-SSTR3と表示する。

15

(9) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ3 (SSTR3) DNA のCHO (dhfr⁻) 細胞への導入と発現

CHO (dhfr⁻) 細胞 1×10^6 細胞を、直径8cmのシャーレを用いて、10%ウシ胎児血清を含むHAM F12培地で24時間培養し、この細胞に前記(5)で得たヒト・SSTR3 DNA発現プラスミド pA-1-11-SSTR3、10 μg をリン酸カルシウム法で導入した。導入24時間後、培地を10%透析ウシ胎児血清を含むDMEM培地に換えて、本培地でコロニーを形成する細胞(すなわち、DHFR⁺細胞)を選択した。さらに、選択された細胞を限界希釈法によって単一細胞からクローニングし、これらの細胞のソマトスタチンレセプター蛋白質発現能を前記(3)記載のバインディングアッセイにより測定した。このようにして、ソマトスタチン結合活性の高い細胞株、SSTR3-15-19を選択した。

(10) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ4 (SSTR4) DN

Aのクローニング

公知のヒト・SSTR4 DNAの塩基配列〔プロシージング・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・ユースエー(Proc. Natl. Acad. Sci., USA)、90巻、4196-4200頁、1993年〕に基づき、DNAオリゴマー、S4-1及びS4-2を合成した。S4-1の配列は、5'-GGCTCGAGTCACCATGAGCGCCCCCTCG-3' (配列番号: 7) であり、S4-2の配列は、5'-GGGCTCGAGCTCCTCAGAAGGTGGTG-3' (配列番号: 8) である。鑄型としては、ヒト染色体DNA (クロンテック社、カタログ番号CL 6550-1) を用いた。該DNA 0.5 ngに前記DNAオリゴマーをそれぞれ25 pmol加え、Pfu DNAポリメラーゼ (ストラタジーン(株)) 2.5 単位を用いてポリメラーゼ連鎖反応を行った。反応液組成は、Pfu DNAポリメラーゼに添付された指示書に従った。反応条件は、94°Cで1分間、66°Cで1分間、75°Cで2分間を1サイクルとして、35サイクル繰り返した。反応液を1%アガロースゲルで電気泳動したところ、目的とするサイズ (約1.2 kb) のDNA断片が特異的に増幅されていた。前記(1)記載の方法により該DNA断片の塩基配列を確認したところ、塩基配列から予想されるアミノ酸配列は、前記文献に記載された配列と完全に一致した。

(11) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ4 (SSTR4) DNAの発現プラスミドの構築

CHO細胞での発現ベクターとしては、前記(2)記載のpAKKO-111を用いた。前記(10)で得られたヒト・SSTR4 DNA断片を有するプラスミド5 μgを制限酵素XbaIで消化した後、1%アガロースゲル電気泳動を行い、ヒト・SSTR4をコードする1.2 kbのDNA断片を回収した。そして、前記の発現ベクターpAKKO-111 (5.5 kb) 1 μgをSalIで消化し、ヒト・SSTR4 DNA断片を挿入するためのクローニング部位を作成した。該発現ベクター断片と1.2 kbのDNA断片とをT4 DNAリガーゼを用いて結合し、反応液を塩化カルシウム法にて大腸菌JM109に導入し、形質転換体の中から

ヒト・SSTR4 DNA断片がプロモーターに対して順方向に挿入された発現プラスミドpA1-11-SSTR4を得た。この形質転換体をエシェリヒアコリ(Escherichia coli) JM109/pA-1-11-SSTR4と表示する。

5 (12) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ4 (SSTR4) DNAのCHO (dhfr⁻) 細胞への導入と発現

CHO (dhfr⁻) 細胞 1×10^6 細胞を、直径 8 cm のシャーレを用いて、10%ウシ胎児血清を含むHAM F 12 培地で 24 時間培養し、この細胞に前記(8)で得たヒト・SSTR4 DNA発現プラスミド pA-1-11-SSTR4、10 μg をリン酸カルシウム法で導入した。導入 24 時間後、培地を 10%透析ウシ胎児血清を含むD MEM 培地に換えて、本培地でコロニーを形成する細胞(すなわち、DHFR⁺細胞)を選択した。さらに、選択された細胞を限界希釈法によって単一細胞からクローニングし、これらの細胞のソマトスタチンレセプター蛋白質発現能を前記(3)記載のバインディングアッセイにより測定した。このようにして、ソマトスタチン結合活性の高い細胞株、SSTR4-1-2を選択した。

(13) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ (SSTR5) DNA のクローニング

公知のヒト・SSTR5 cDNAの塩基配列 [Biochem. Biophys. Res. Commun., 1995卷, 844-852頁、1993年]に基づき、DNAオリゴマー、S5-1及びS5-2を合成した。S5-1の配列は、5'-GGTCGACCCACC ATGGAGCCCCCTGTTCCC-3' (配列番号: 9) であり、S5-2の配列は、5'-CCGTCGACACTCTCACAGCTTGCTGG-3' (配列番号: 10) である。錆型としては、ヒト染色体DNA(クロンテック社、カタログ番号CL6550-1)を用いた。該DNA 0.5 ngに前記DNAオリゴマーをそれぞれ 25 pmol 加え、Pfu DNAポリメラーゼ(ストラタジーン(株)) 2.5 単位を用いてポリメラーゼ連鎖反応を行った。反応液組成は、Pfu DNAポリメラーゼに添付された指示書に従った。反応条件は、94°Cで1分間、66

℃で1分間、75℃で2分間を1サイクルとして、35サイクル繰り返した。反応液を1%アガロースゲルで電気泳動したところ、目的とするサイズ（約1.1kb）のDNA断片が特異的に増幅されていた。前記（1）記載の方法により該DNA断片の塩基配列を確認したところ、塩基配列から予想されるアミノ酸配列は、前記文献に記載された配列と完全に一致した。

5 (14) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ5 (SSTR5) DNAの発現プラスミドの構築

CHO細胞での発現ベクターとしては、前記（2）記載のpAKKO-111を用いた。前記（13）で得られたヒト・SSTR5 DNA断片を有するプラスミド5 μgを制限酵素Sal Iで消化した後、1%アガロースゲル電気泳動を行い、ヒト・SSTR5をコードする1.1kbのDNA断片を回収した。そして、前記の発現ベクターpAKKO-111 (5.5kb) 1μgをSal Iで消化し、ヒト・SSTR5 DNA断片を挿入するためのクローニング部位を作成した。該発現ベクター断片と1.1kbのDNA断片とをT4DNAリガーゼを用いて結合し、反応液を塩化カルシウム法にて大腸菌JM109に導入し、形質転換体の中からヒト・SSTR5 DNA断片がプロモーターに対して順方向に挿入された発現プラスミドpA1-11-SSTR5を得た。この形質転換体をエシエリヒアコリ (Escherichia coli) JM109/pA-1-11-SSTR5と表示する。

20

(15) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ5 (SSTR5) DNAのCHO (dhfr⁻) 細胞への導入と発現

CHO (dhfr⁻) 細胞1×10⁶細胞を、直径8cmのシャーレを用いて、10%ウシ胎児血清を含むHAM F12培地で24時間培養し、この細胞に前記（11）で得たヒト・SSTR5 cDNA発現プラスミド pA-1-11-SSTR5、10μgをリン酸カルシウム法で導入した。導入24時間後、培地を10%透析ウシ胎児血清を含むDMEM培地に換えて、本培地でコロニーを形成する細胞（すなわち、DHFR⁺細胞）を選択した。さらに、選択された細胞を限界希釈法によ

つて単一細胞からクローニングし、これらの細胞のソマトスタチンレセプター蛋白質発現能を前記（3）記載のバインディングアッセイにより測定した。このようにして、ソマトスタチン結合活性の高い細胞株、SSTR 5-32-4を選択した。

5 実験例1 ヒトソマトスタチンレセプターを含有するCHO細胞膜画分の調製
ヒトソマトスタチンレセプター発現CHO細胞株、SSTR 1-8-3、SSTR
2-HS 5-9、SSTR 3-15-19、SSTR 4-1-2、あるいはSSTR
10 5-32-4 (10^9 個) を5mM EDTAを添加したリン酸緩衝生理食塩水 (PBS-EDTA) に浮遊させ遠心した。細胞のペレットに細胞用ホモジネートバッファー (10mM NaHCO₃、5mM EDTA、pH=7.5) を10ml加え、ポリトロンホモジナイザーを用いてホモジネートした。400×gで15分遠心して得られた上清をさらに、100,000×gで1時間遠心し、膜画分の沈殿物を得た。この沈殿物を2mlのアッセイバッファー (25ml トリス塩酸、1ml EDTA、0.1% BSA (ウシ血清アルブミン)、0.25ml PMSF、1μg/ml ペプスタチン、20μg/ml ロイペプチド、10μg/ml フォスフォラミドン、pH=7.5) に懸濁し、100,000×gで1時間遠心した。沈殿物として回収された膜画分を再び20mlのアッセイバッファーに懸濁し、分注して、-80°Cで保存し、使用の都度解凍して用いた。

20 実験例2 ¹²⁵I-ソマトスタチン結合阻害率の測定

実施例1で調製した膜画分をアッセイバッファーで希釈して、3μg/mlとし、チューブに173μl ずつ分注した。DMSOに溶解した化合物2μlと、200pMの放射標識化ソマトスタチン (¹²⁵I-ソマトスタチン：アマシャム社製) 25μlとを同時に添加した。最大結合量を測定するために、DMSO 2μlと、2025pMの¹²⁵I-ソマトスタチン 25μlとを添加した反応液を調製した。また、非特異的結合を測定するために、DMSOに溶解した100μMのソマトスタチン2μlと、200pMの¹²⁵I-ソマトスタチン 25μlとを添加した反応液も同時に調製した。25°Cで60分反応させた後、ポリエチレンイミン処理したワットマン

グラスフィルター（G F - B）を用いて反応液を吸引ろ過した。ろ過後、 γ -カウンターを用いてろ紙上に残った ^{125}I -ソマトスタチンの放射活性を測定した。式

$$\text{PBM} = (\text{B} - \text{NSB}) / (\text{B}_0 - \text{NSB}) \times 100$$

(PBM : Percent Maximum Binding, B : 化合物を加えたときの放射活性, B₀

5 : 最大結合放射活性, NSB : 非特異結合放射活性) を計算して、各被検物質の結合率(%)を求めた。また、被検物質の濃度変化させて結合率を求め、50%結合を阻害する被検物質の濃度 (IC₅₀値) をHillプロットより算出した。

以下に示す化合物の上記の方法で調べた各ヒト・ソマトスタチン受容体に対する反応性 (IC₅₀値, μM) は、各ヒト・ソマトスタチン受容体の何れかに対して10 μM 以下の活性を示した。

実施例1から実施例46までの化合物

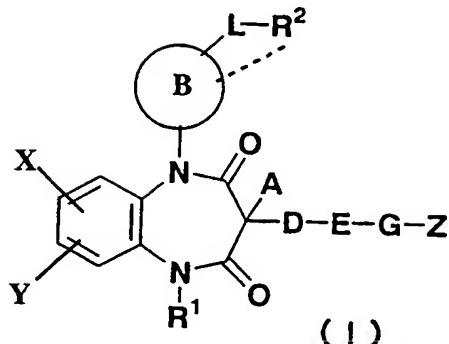
産業上の利用可能性

本発明の化合物(I)又はその塩は、優れたソマトスタチン受容体作動作用を有し、かつ低毒性であるので、この作用に関連する疾患の安全な予防・治療薬となり得る。

請求の範囲

1. 式 (I)

5



[式中、B環は置換基を有していてもよい環状炭化水素基を；Zは水素原子または置換基を有していてもよい環状基を；R¹は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基またはアシル基を；R²は置換されていてもよいアミノ基を；Dは結合手または2価の基を；Eは結合手、-CO-、-CON(R^a)-, -COO-, -N(R^a)CON(R^b)-, -N(R^a)COO-, -N(R^a)SO₂-, -N(R^a)-, -O-, -S-, -SO-または-SO₂-(R^a、R^bは独立して水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)を；Gは結合手または2価の基を；Lは結合手または2価の基を；Aは水素原子または置換基を；XおよびYは水素原子または独立した置換基をそれぞれ示し、……はR²とB環上の原子とで環を形成していてもよいことを示す。]で表される化合物またはその塩。

2. Eが-CO-, -CON(R^a)-, -COO-, -N(R^a)CON(R^b)-, -N(R^a)COO-, -N(R^a)SO₂-, -N(R^a)-, -O-, -S-, -SO-または-SO₂-(R^a、R^bは独立して水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)である請求項1記載の化合物。

3. Lが (1) 結合手または
 (2) i) C₁₋₆アルキル基、
 ii) ハロゲノ-C₁₋₆アルキル基、
 iii) フェニル基、
 iv) ベンジル基、
 v) 置換基を有していてもよいアミノ基、
 vi) 置換基を有していてもよいヒドロキシ基、および

vii) ①C₁₋₆アルキル基、

②置換基を有していてもよいフェニル基または

③置換基を有していてもよい複素環基で

それぞれ置換されていてもよいカルバモイル基またはチオカルバモイル基から選ばれた置換基1～5個を有していてもよく、-O-または-S-を介してもよい2価の炭化水素基である請求項1記載の化合物。

4. Zは置換基を有していてもよい環状基である請求項1記載の化合物。

5. Dが炭素原子を介して環に結合する2価の基である請求項1記載の化合物。

6. B環が置換基を有していてもよいベンゼン環かつLがC₁₋₆アルキレン基である請求項1記載の化合物。

7. Gが置換基を有していてもよい2価の炭化水素基を示し、かつB環がR²と環を形成しない請求項1記載の化合物。

8. Aが水素原子、B環がベンゼン環、Zがハロゲンで置換されたフェニル基およびR¹が(1)ヒドロキシ、(2)フェニル、(3)C₁₋₆アルキルカルボニルまたはC₆₋₁₄アリールカルボニル、および(4)C₁₋₆アルキルースルホニルまたはC₆₋₁₄アリールースルホニルで置換されていてもよいアミノ基から選ばれた置換基でそれぞれで置換されていてもよいC₁₋₆アルキルまたはC₇₋₁₄アラルキル基である請求項1記載の化合物。

9. X、Yが独立して水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁₋₆アルコキシ、ハロゲノ-C₁₋₆アルコキシ、C₇₋₁₄アラルキルオキシ、ベンゾイル-C₁₋₆アルコキシ、ヒドロキシ-C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル-C₁₋₆アルコキシ、C₃₋₁₄シクロアルキル-C₁₋₆アルコキシ、イミダゾール-1-イル-C₁₋₆アルコキシ、C₇₋₁₄アラルキルオキシカルボニル-C₁₋₆アルコキシまたはヒドロキシフェニル-C₁₋₆アルコキシ；

25 B環がC₁₋₆アルコキシで置換されていてもよいベンゼン環、またはR²と結合して形成されたテトラヒドロイソキノリン環またはイソインドリン環；

Zがハロゲン、ホルミル、ハロゲノ-C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルキルカルボニル、オキソおよびピロリジニルから選ばれる1ないし3個の置

換基をそれぞれ有していてもよいC₆₋₁₄アリール基、C₃₋₁₀シクロアルキル基、ピペリジル基、チエニル基、フリル基、ピリジル基、チアゾリル基、インダニル基またはインドリル基；

Aが水素原子；

5 DがC₁₋₆アルキレン基；

Gが結合手、またはフェニレンを含有していてもよく、かつフェニルで置換され
ていてもよいC₁₋₆アルキレン基；

R¹が水素原子、(1)ハロゲン、(2)ニトロ、(3)C₁₋₆アルキルーカルボニルで置
換されていてもよいC₁₋₆アルキル、ベンゾイルオキシカルボニルおよびC₁₋₆アル
10 キルスルホニルから選ばれる1または2個の置換基を有していてもよいアミノ、
(4)(i)ヒドロキシ、C₁₋₆アルキルーカルボニル、カルボキシまたはC₁₋₆アルコキ
シーカルボニルで置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、(ii)ヒドロキシで置換さ
れていてもよいフェニル、(iii)ベンゾイルまたは(iv)モノーまたはジーC₁₋₆アル
15 キルアミノーカルボニルで置換されていてもよいヒドロキシ、(5)C₃₋₆シクロアル
キル、(6)ヒドロキシまたはハロゲノーC₁₋₆アルキルで置換されていてもよいフェ
ニルおよび(7)チエニル、フリル、チアゾリル、インドリルまたはベンジルオキシ
カルボニルピペリジルから選ばれた置換基でそれぞれ置換されていてもよいC₁₋₆
20 アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₆₋₁₄アリール基またはC₇₋₁₄アラルキル基；
R²が(1)無置換のアミノ基、(2)ピペリジル基または(3)(i)ベンジル、(ii)アミノ
またはフェニルで置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、(iii)モノーまたはジーC
25 1-6アルキルーカルバモイル、またはモノーまたはジーC₁₋₆アルキルーチオカルバ
モイル、(iv)C₁₋₆アルコキシーカルボニル、(v)C₁₋₆アルキルースルホニル、(vi)
ピペリジルカルボニルおよび(vii)ハロゲンまたはアミノで置換されていてもよい
C₁₋₆アルキルーカルボニルから選ばれる1または2個の置換基を有していてもよ
いアミノ；

Eが結合手、-CON(R^a)-、-N(R^a)CO-、-N(R^a)CON(R^b)- (R^a

^aおよびR^bがそれぞれ水素原子またはC₁₋₆アルキル基)；

Lが-O-を介していてもよく、かつC₁₋₆アルキルで置換されていてもよいC₁

$-_6$ アルキレン基である請求項1記載の化合物。

10. X, Yが独立して水素原子、ハロゲン、ヒドロキシまたはC₁₋₆アルコキシ；

B環がベンゼン環、R²と結合してテトラヒドロイソキノリン環またはイソインドリン環；

Zがハロゲンで置換されていてもよいフェニル基、DがC₁₋₆アルキレン基、GがC₁₋₆アルキレン基；

R¹が(1)ヒドロキシ、(2)フェニルおよび(3)C₁₋₆アルキルカルボニルまたはC₁₋₆アルキルスルホニルで置換されていてもよいアミノから選ばれた置換基でそれぞれ置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基またはC₇₋₁₄アラルキル基；

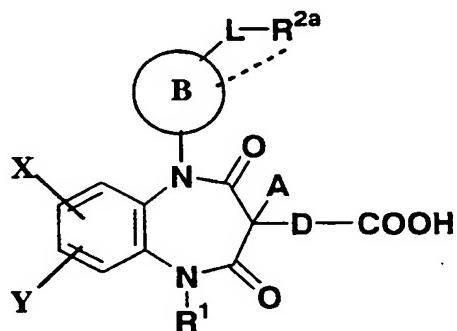
R²が無置換のアミノ基；

Eが-CO-NH-；

LがC₁₋₆アルキレン基である請求項1記載の化合物。

11. 請求項1記載の化合物またはその塩のプロドラッグ。

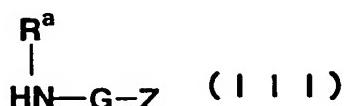
15. 12. 式(IIa)



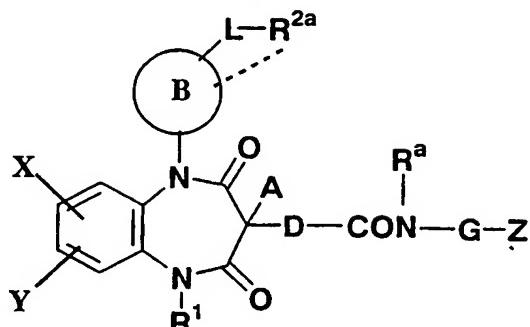
(IIa)

[式中、R^{2a}は保護されていてもよく、置換されていてもよいアミノ基、その他の記号は請求項1記載と同意義を示す。]で表される化合物、その反応性誘導体またはその塩と式

20

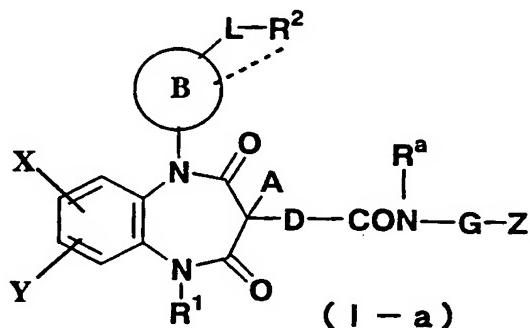


〔式中の記号は請求項1記載と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩と
を反応させることにより、式(I-a-a)



(I-a-a)

〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩を製造し、
5 所望により、脱保護反応に付することを特徴とする式(I-a)



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕化合物またはその塩の製造法。

13. 請求項1記載の化合物またはその塩を含有することを特徴とする医薬組成物

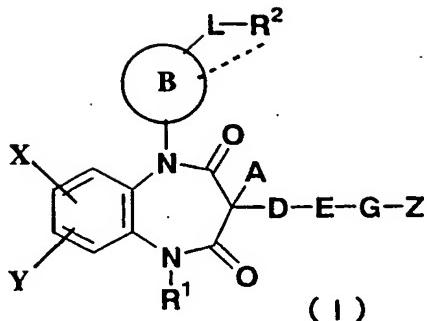
。

15 14. ソマトスタチン受容体機能調節剤である請求項13記載の医薬組成物。

15. ソマトスタチン受容体機能調節剤がソマトスタチン受容体作動薬である請求
項14記載の医薬組成物。

16. 糖尿病、肥満、糖尿病合併症または難治性下痢の予防または治療剤である請
求項13記載の医薬組成物。

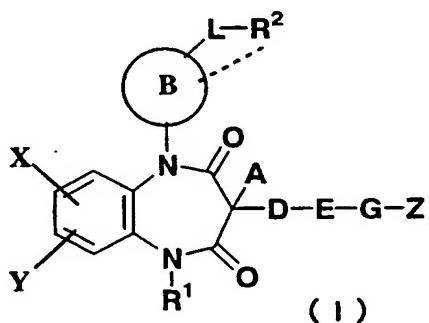
20 17. 式(I)



[式中、B環は置換基を有していてもよい環状炭化水素基を；Zは水素原子または置換基を有していてもよい環状基を；R¹は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基またはアシル基を；R²は置換され
10 ていてもよいアミノ基を；Dは結合手または2価の基を；Eは結合手、-CO-、-CON(R^a)-、-COO-、-N(R^a)CON(R^b)-、-N(R^a)COO-、-N(R^a)SO₂-、-N(R^a)-、-O-、-S-、-
15 SO-または-SO₂-(R^a、R^bは独立して水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)を；Gは結合手または2価の基を；Lは結合手または2価の基を
；Aは水素原子または置換基を；XおよびYは水素原子または独立した置換基をそ
れぞれ示し、……はR²とB環上の原子とで環を形成していてもよいことを示す
.]で表される化合物またはその塩を投与することを特徴とするソマトスタチン受
容体機能を調節する方法。

18. ソマトスタチン受容体機能調節のための医薬を製造するための、式 (I)

20



25 [式中、B環は置換基を有していてもよい環状炭化水素基を；Zは水素原子または置換基を有していてもよい環状基を；R¹は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基またはアシル基を；R²は置換されていてもよいアミノ基を；Dは結合手または2価の基を；Eは結合手、-CO-、-CON(R^a)

)-, -COO-, -N(R^a)CON(R^b)-, -N(R^a)COO-, -N(R^a)SO₂- , -N(R^a)-, -O-, -S-, -SO-または-
SO₂-(R^a, R^bは独立して水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)を; Gは結合手または2価の基を; Lは結合手または2価の基を; Aは水素原子または置換基を; XおよびYは水素原子または独立した置換基をそれぞれ示し、
5 ……はR²とB環上の原子とで環を形成していてもよいことを示す。]で表される化合物またはその塩の使用。

SEQUENCE LISTING

<110> Takeda Chemical Industries, Ltd.

<120> Fused Ring Compounds, their Production Method and Agents

<130> 2560W00P

<150> JP 10-298941

<151> 1998-10-20

<160> 10

<210> 1

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 1

GGTCGACCTC AGCTAGGATG TTCCCCAATG

30

<210> 2

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 2

GGTCGACCCG GGCTCAGAGC GTCGTGAT

28

<210> 3

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

THIS PAGE BLANK (USPTO)

<223>

<400> 3

GGTCGACACC ATGGACATGG CGGATGAG

28

<210> 4

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 4

GGTCGACAGT TCAGATACTG GTTTGG

26

<210> 5

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 5

GGTCGACCTC AACCATGGAC ATGCTTCATC

30

<210> 6

<211> 29

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 6

GGTCGACTTT CCCCCAGGGCCC CTACAGGTA

29

<210> 7

<211> 28

THIS PAGE BLANK (USPTO)

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 7

GGCTCGAGTC ACCATGAGCG CCCCCCTCG

28

<210> 8

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 8

GGGCTCGAGC TCCTCAGAAG GTGGTGG

27

<210> 9

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 9

GGTCGACCAAC CATGGAGCCC CTGTTCCC

28

<210> 10

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 10

THIS PAGE BLANK (USPTO)

WO 00/23428

4/4

PCT/JP99/05754

CCGTCGACAC TCTCACAGCT TGCTGG

26

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/05754

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.C1' C07D243/12 A61K31/551 C07D401/04, C07D403/04
A61P 3/04, A61P3/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.C1' C07D243/12 A61K31/551 C07D401/04, C07D403/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| A | CHRISTOS, P. et al. "A Non-peptide ligand for the somato-statin receptor having a benzodiazepinone structure", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, vol. 6 (No.3), pages 267-272 (1996), 06 February, 1996 (06.02.96) the whole document | 1-18 |
| A | P.SHAH J. R. et al. "Novel 1,5-benzodiazepidinone Gastrin/CCKB Antagonists", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, vol. 7 (No.3), pages 281-286 (1997), 04 February, 1997 (04.02.97) the whole document | 1-18 |
| A | BRAD R. HENKE et al. "Optimization of the 3-(1H-Indazol-3-ylmethyl)-1,5-benzodiazepines as Potent, Orally Active CCK-A Agonists", Journal of Medicinal Chemistry, vol. 40 (No.17), pages 2706-2725 (1997) | 1-18 |
| A | WO, 96/11691, A1 (GLAXO WELCOME Inc. USA), 25 April, 1996 (25.04.96) & EP, 785787, A1 & US, 5910495, A & JP, 10-511931, A | 1-18 |

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

| | | |
|---|-----|--|
| * Special categories of cited documents: | "T" | later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention |
| "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance | "X" | document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone |
| "E" earlier document but published on or after the international filing date | "Y" | document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art |
| "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) | "&" | document member of the same patent family |
| "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means | | |
| "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed | | |

Date of the actual completion of the international search
31 January, 2000 (31.01.00)

Date of mailing of the international search report
08 February, 2000 (08.02.00)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/05754

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 17
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The subject matter of claim 17 relates to a method for treatment of the human body by therapy or operation, which does not require an international search report by this International Search Authority in accordance with Rule 39.1(iv).
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. Cl' C07D243/12 A61K31/551 C07D401/04, C07D403/04
A61P 3/04, A61P3/10

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. Cl' C07D243/12 A61K31/551 C07D401/04, C07D403/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS, REGISTRY(STN)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|---|------------------|
| A | CHRISTOS, P. et.al. "A Non-peptide ligand for the somato-statin receptor having a benzodiazepinone structure" Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, vol. 6 (No. 3) p267-272 (1996) 6.2月. 1996 (06.02.96) 全文献参照 | 1-18 |
| A | P.SHAH J.R. et.al "Novel 1,5-benzodiazepidinone Gastrin/CCK _B Antagonists" Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, vol. 7 (No. 3) p281-286 (1997) 4.2月. 1997 (04.02.97) 全文献参照 | 1-18 |

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」同一パテントファミリー文献

| | |
|---|---|
| 国際調査を完了した日 31.01.00 | 国際調査報告の発送日 08.02.00 |
| 国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号 | 特許庁審査官(権限のある職員) 横尾 俊一 電話番号 03-3581-1101 内線 3490 |

| C (続き) 関連すると認められる文献 | | 関連する 請求の範囲の番号 |
|---------------------|--|------------------|
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | |
| A | BRAD R. HENKE et.al "Optimization of the 3-(1H-Indazol-3-ylmethyl)-1,5-benzodiazepines as Potent, Orally Active CCK-A Agonists" Journal of Medicinal Chemistry, vol. 40 (No. 17) p2706-2725 (1997) | 1-18 |
| A | WO, 96/11691, A1 (GLAXO WELCOME Inc. USA) 25.4月.1996 (25.04.96) & EP, 785787, A1 & US, 5910495, A & JP, 10-511931, A | 1-18 |

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT第17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 17 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、PCT規則39.1(iv)に規定する「手術または治療による人体の処置方法」に該当する
2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

THIS PAGE BLANK (USPTO)